

# MEDICINA INTERNA

Vol. I  
ediția a II-a

**BOLILE** aparatului respirator  
reumatice

Sub redacția prof. dr. L. GHERASIM



EDITURA MEDICALĂ  
București, 2003

Coperta de: **ADRIAN CONSTANTINESCU**

„Toate drepturile editoriale aparțin în exclusivitate Editurii Medicale. Publicația este marcă înregistrată a Editurii Medicale, fiind protejată integral de legislația internă și internațională. Orice valorificare a conținutului în afara limitelor acestor legi și a permisiunii editorilor este interzisă și pasibilă de pedeapsă. Acest lucru este valabil pentru orice reproducere – integrală sau parțială, indiferent de mijloace (multiplicări, traduceri, microfilmări, transcrieri pe dischete etc.)“

**EDITURA MEDICALĂ VĂ OFERĂ, PRIN LIBRĂRIA DIN BUCUREȘTI,  
Bd. Pache Protopopescu nr. 131 (Piața Iancului)  
CĂRȚI MEDICALE ȘI TIPIZATE MEDICALE**

**ISBN 973-39-0254-3**

Redactor de carte: **LILIANA PETRESCU**

Tehnoredactor: **PRIMAVERA PANAIT**

Secretar de redacție: **MARIA-ELENA NEAMȚ**

*Bun de tipar: 15-03-2000.*

*Format: 16 / 70 × 100.*

*Hârtie scris: LA 70 × 100 / 60 g / m<sup>2</sup>.*

*Coli de tipar: 54,5.*

**Tehnoredactare computerizată realizată de:  
FLORINA ALEXE**



## COLECTIVUL DE AUTORI

1. Dr. **I. ANCUȚA**
  - Asistent universitar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino” – U.M.F. „Carol Davila”, București
2. Dr. **ANDRA BĂLĂNESCU**
  - Șef lucrări, Spitalul „Sf. Maria” – U.M.F. „Carol Davila”, București
3. Conf. dr. **OV. BERCEA**
  - U.M.F. „Carol Davila”, București
4. Dr. **M. BOJINCĂ**
  - Asistent universitar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino” – U.M.F. „Carol Davila”, București
5. Dr. **CLAUDIA CIOFU**
  - Preparator universitar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino” – U.M.F. „Carol Davila”, București
6. Prof. dr. **E. CORLAN**
  - Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” – U.M.F. „Carol Davila”, București
7. Prof. dr. **L. GHERASIM**
  - U.M.F. „Carol Davila”, București
8. Dr. **P. IGNAT**
  - Asistent universitar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino” – U.M.F. „Carol Davila”, București
9. Conf. dr. **RUXANDRA IONESCU**
  - Clinica Medicală, Spitalul „Sf. Maria” – U.M.F. „Carol Davila”, București
10. Dr. **B. JANTEȘ**
  - Medic primar, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino”, București
11. Dr. **L. MACOVEI**
  - Asistent cercetare, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino”, București

- 
- |                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 12. Dr. CTIN. MARINCA           | — Șef lucrări, Institutul de Pneumofiziologie „Marius Nasta” – U.M.F. „Carol Davila”, București            |
| 13. Dr. A. MARTIN               | — Asistent universitar, Clinica Medicală Spitalul „Dr. I. Cantacuzino” – U.M.F. „Carol Davila”, București  |
| 14. Conf. dr. FL. MIHĂLȚAN      | — Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” – U.M.F. „Carol Davila”, București                        |
| 15. Dr. MIHAELA MILICESCU       | — Asistent universitar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino” – U.M.F. „Carol Davila”, București |
| 16. Dr. ANCA MOISE              | — U.M.F. „Carol Davila”, București   |
| 17. Prof. dr. T. NICULESCU      | — U.M.F. „Carol Davila”, București   |
| 18. Dr. POMPILIA OANCEA         | — Medic primar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino”, București                                 |
| 19. Prof. dr. E. D. POPESCU     | — Clinica Medicală, Spitalul „Sf. Maria” – U.M.F. „Carol Davila”, București                                |
| 20. Conf. dr. DENISA PREDEȚEANU | — Clinica Medicală, Spitalul „Sf. Maria” – U.M.F. „Carol Davila”, București                                |
| 21. Dr. C. ROHAN                | — Medic primar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino”, București                                 |
| 22. Dr. MARIANA SASU            | — Medic primar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino”, București                                 |
| 23. Prof. dr. P. STOICESCU      | — Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” – U.M.F. „Carol Davila”, București                        |
| 24. Dr. FULVIA ȘTEFĂNESCU       | — Asistent cercetare, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino”, București                           |

- 
25. Prof. dr. **ȘT. ȘUȚEANU** — Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino” – U.M.F. „Carol Davila”, București
26. Dr. **GABRIELA UDREA** — Asistent universitar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino” – U.M.F. „Carol Davila”, București
27. Dr. **ANA-MARIA VLĂDĂREANU** — Șef lucrări, Clinica de Hematologie, Spitalul „Colțea” – U.M.F. „Carol Davila”, București.



# CUPRINS

## Partea 1

### BOILE APARATULUI RESPIRATOR

Capitolul I	
TRAHEOBRONȘITA ACUTĂ – I. Matei .....	17
Capitolul II	
BRONȘITA CRONICĂ. EMFIZEMUL PULMONAR. BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ – I. Matei .....	23
Capitolul III	
PNEUMONIILE – L. Gherasim .....	47
Capitolul IV	
SUPURAȚIILE PULMONARE – O. Bercea .....	119
Capitolul V	
BRONȘIECTAZIILE – O. Bercea, E. Corlan .....	135
Capitolul VI	
ARTMUL BRONȘIC – L. Gherasim, Roxana Darabont .....	149
Capitolul VII	
ALVEOLITELE ALERGICE EXTRINSECI – L. Gherasim .....	211
Capitolul VIII	
EOZINOFILIA PULMONARĂ – L. Gherasim .....	219
Capitolul IX	
PNEUMOPATII INTERȘTIȚIALE DIFUZE FIBROZANTE – O. Bercea, L. Gherasim .....	225
Capitolul X	
SINDROAME PULMONARE ASEMĂNĂTOARE PNEUMOPATIILOR INTERȘTIȚIALE FIBROZANTE – C. Marica .....	257
Capitolul XI	
PNEUMOCONIOZELE – T. Niculescu .....	273
Capitolul XII	
SARCOIDOZA – I.P. Stoicescu .....	303

Capitolul XIII		
MANIFESTĂRILE PULMONARE ÎN COLAGENOZE ȘI VASCULITE –		
L. Gherasim, Ana-Maria Vlădăreanu .....		321
Capitolul XIV		
SINDROAMELE DE HEMORAGIE ALVEOLARĂ – L. Gherasim .....		339
Capitolul XV		
TUBERCULOZA     E. Corlan .....		349
Capitolul XVI		
TUMORILE BRONHOPULMONARE – L. Gherasim .....		433
Capitolul XVII		
PLEUREZIILE NETUBERCULOASE – L. Gherasim, Ana-Maria Vlădăreanu		479
Capitolul XVIII		
PLEUREZIA TUBERCULOASĂ – I.P. Stoicescu .....		503
Capitolul XIX		
PNEUMOTORAXUL – O. Bercea, E. Corlan .....		515
Capitolul XX		
EMPIEMELE PLEURALE – I.P. Stoicescu .....		533
Capitolul XXI		
SINDROMUL MEDIASTINAL – O. Bercea .....		545
Capitolul XXII		
INSUFICIENȚA RESPIRATORIE – I. Matei, L. Gherasim .....		563
Capitolul XXIII		
SINDROMUL DE APNEE ÎN SOMN – Fl. Mihălțan .....		599

#### PARTEA A II-A

#### BOLILE REUMATICE

Capitolul XXIV		
POLIARTRITA REUMATOIDĂ – Eugen D. Popescu, Ruxandra Ionescu,		
Denisa Predețeanu .....		619
Capitolul XXV		
SPONDILARTRITELE SERONEGATIVE – Șt. Șuțeanu, Pompilia Oancea,		
Gabriela Udrea .....		633
Capitolul XXVI		
ARTRITELE INFECȚIOASE – Șt. Șuțeanu, Anca Moise, Ioana Ancuța .....		669
Capitolul XXVII		
LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC – Șt. Șuțeanu, Mihaela Milicescu,		
L. Macovei, P. Ignat .....		681
Capitolul XXVIII		
SCLERODERMIA – Eugen D. Popescu, Ruxandra Ionescu, Denisa Predețeanu		707

Capitolul XXIX	
POLIMIOZITA. DERMATOMIOZITA – Eugen D. Popescu, Denisa Predețeanu, Ruxandra Ionescu .....	719
Capitolul XXX	
BOALA MIXTĂ A ȚESUTULUI CONJUNCTIV – Șt. Șuțeanu, P. Ignat, M. Bojincă, Mariana Sasu .....	729
Capitolul XXXI	
SINDROMUL SJÖGREN – Eugen D. Popescu, Ruxandra Ionescu, Denisa Predețeanu .....	737
Capitolul XXXII	
VASCULITE – Eugen D. Popescu, Ruxandra Ionescu, Denisa Predețeanu .....	743
Capitolul XXXIII	
POLIMIALGIA REUMATICĂ (PSEUDOPOLIARTRITA RIZOMELICĂ) – Șt. Șuțeanu, Pompilia Oancea, A. Martin .....	759
Capitolul XXXIV	
ARTRITE INDUSE DE MICROCRISTALE – Eugen D. Popescu, Denisa Predețeanu, Ruxandra Ionescu .....	765
Capitolul XXXV	
BOALA ARTROZICĂ – Eugen D. Popescu, Denisa Predețeanu, Ruxandra Ionescu, Andra Bălănescu .....	783
Capitolul XXXVI	
OSTEOPOROZA – Eugen D. Popescu, Ruxandra Ionescu, Denisa Predețeanu .....	797
Capitolul XXXVII	
BOALA PAGET A OSULUI – Eugen D. Popescu, Denisa Predețeanu, Ruxandra Ionescu .....	809
Capitolul XXXVIII	
NEURALGIA SCIATICĂ – Șt. Șuțeanu, Anca Moise, C. Rohan .....	819
Capitolul XXXIX	
REUMATISMUL ABARTICULAR – Șt. Șuțeanu, Anca Moise, Fulvia Ștefănescu, Claudia Ciofu .....	829
Capitolul XL	
ALGONEURODISTROFIILE – Șt. Șuțeanu, Pompilia Oancea, B.M. Janteș .....	841
Index .....	847





## PREFAȚĂ

Orice carte medicală, după o viață de câțiva ani, își pierde o parte din noțiuni și concepte, deoarece datele științifice noi și gândirea medicală impun o dinamică a schimbării. Este și cazul volumului I al „Medicinii interne” sub redacția subsemnatului, care, de la apariția sa în 1995 a fost bine primit de medici și studenți și a fost difuzat în peste 20000 de exemplare.

Cunoștințele științifice noi care s-au acumulat în ultimii 5 ani în domeniul atât de vast al medicinei interne, și nevoia de carte medicală mereu actualizată, ne-au stimulat pentru a pregăti cea de a II-a Ediție a acestui „Textbook”, începând cu vol. I – „Bolile aparatului respirator” și „Bolile reumatice”.

În volumul I al noii ediții, fiecare capitol de patologie a fost revizuit și îmbogățit prin date actuale, bine dovedite din punct de vedere științific. Problemele de terapeutică au căpătat o extensie mai mare. Modificări importante au survenit la unele capitole din Pneumologie: tuberculoza, pneumoniile, astmul bronșic, tumorile bronhopulmonare. Au fost adăugate capitole noi referitoare la pneumopatiile produse de medicamente, sindroamele de hemoragie alveolară, sindromul de apnee în somn.

Lista autorilor principali a rămas cea din Ediția II-a a volumului I, dar la o parte din capitole, în special în secțiunea de „Boli reumatice” s-au adăugat nume noi, de colaboratori tineri. Ovidiu Bercea care a fost un mare pneumolog, autor de numeroase capitole în actualul volum, a plecat dintre noi și nu și-a putut recizela materialul inițial; împreună cu Prof. dr. E. Corlan am încercat să actualizăm capitolele atât de clar și de admirabil redactate de Ovidiu Bercea.

„Medicina internă” a fost gândită inițial ca un manual de bază pentru studenții avansați și a fost planificat să apară în 3 volume. Pe măsură ce capitolele cărții au fost scrise, ne-am dat seama că ea se apropie, prin conținut, mai mult de un tratat decât de un manual și este mai folosită pentru medici rezidenți și specialiști. Studenții din primii ani clinici au nevoie de cărți mai sintetice și mai simplificatoare și unele capitole din cele 3 volume, apărute până în prezent, au o extindere prea mare. Și actualul vol. I, revizuit, oferă informații și date, care depășesc nevoile didactice imediate ale studenților, dar care le oferă posibilitatea de a se informa și a ști mai mult decât o cer standardele comune. Dar pentru medicină, ca de altfel și pentru alte științe dinamice, informația și datele științifice nu sunt niciodată prea multe sau de prisos.

*Ediția a II-a „Medicinei interne“ sperăm că va fi continuată cu vol. II („Boli cardiovasculare“, „Boli metabolice“), după apariția în acest an a ultimului volum (vol. IV) al ediției a II-a.*

*Mulțumiri autorilor și colaboratorilor care au pregătit cu grijă cea de a II-a ediție și bineînțeles „Editurii Medicale“ care s-a arătat interesată în apariția „Medicinei Interne“ revizuite și actualizate.*

Prof. dr. **L. GHERASIM**

## PREFAȚĂ LA EDIȚIA I

*Scrierea unui „Textbook“ de Medicină Internă, în epoca actuală, constituie un act îndrăzneț, dacă nu utopic, întrucât această vastă specialitate s-a divizat în multiple specialități cu problematică clinică, tehnici de explorare și modalități terapeutice strict specifice. Procesul de diviziune nu s-a încheiat încă și este foarte probabil să nu se încheie în următorul deceniu. Deși procesul de fragmentare al Medicinii Interne a adus câștiguri imense de cunoaștere și experiență și, în final de rezolvare terapeutică, totuși procesul de unificare, de sinteză și de integrare a cunoștințelor, este tot atât de propriu minții omenești ca și cel de analiză. De aici tendința în multe școli de medicină, ca și în practica medicală, de a păstra Medicina Internă ca o unitate sau ca o specialitate de sinteză.*

*Lucrarea de față s-a născut astfel, ideea de a oferi studenților în Medicină, ca și tinerilor medici, o sinteză a cunoștințelor de bază ale Medicinii Interne. Ea dorește să fie mai mult decât un manual, dar mai puțin decât un tratat, concentrând în 3 volume, de întindere rezonabilă, principalele aspecte de patologie internă, pe care trebuie să le cunoască orice student și medic, care se angajează atât în practicarea medicinei, cât și în cercetarea clinică medicală. Cartea își propune, de asemenea, păstrând proporțiile, să fie o continuare a altor cărți de referință de Medicină Internă apărute de-a lungul timpului sub redacția acad. N. Gh. Lupu, acad. I. Bruckner, prof. R. Păun, care au reprezentat instrumente de mare valoare, în pregătirea a multiple generații de medici și studenți în ultimii 40 de ani.*

*„Medicina Internă“ este concepută în mai multe secțiuni, dintre care primele două – „Bolile aparatului respirator“ și „Bolile aparatului locomotor“ – se găsesc reunite în primul volum. În vol. al II-lea, intenționăm să prezentăm „Bolile aparatului cardiovascular“ și „Bolile sistemului hematopoetic“, iar în ultimul volum celelalte secțiuni importante ale medicinei interne. Volumul al III-lea se va încheia cu o secțiune privind principalele probleme de „Terapie intensivă în Medicina Internă“.*

*Fiecare capitol de patologie din lucrare are o structură clasică, obligatorie sub aspect didactic; conținutul fiecărui capitol tinde să reunească cunoștințe fundamentale, clinice și de explorare indispensabile medicinei moderne. Partea de terapeutică pentru fiecare boală am dorit să aibă o întindere suficient de mare, pentru a oferi cititorilor informații cât mai complete asupra acestui subcapitol extrem de dinamic. Variatele capitole din lucrare*

nu au consemnat bibliografi, am preferat ca la sfârșitul fiecărei secțiuni să selectăm un număr extrem de limitat de titluri bibliografice esențiale, pe care cititorul le poate consulta pentru completarea cunoștințelor sau pentru găsirea unui alt unghi de prezentare a materialului. Cititorii pot găsi bibliografii ample în tratatele de medicină sau reviste medicale, dar fundamentele medicinei interne se învață, în primul rând, din manuale și monografii.

La redactarea diverselor capitole din vol. I au participat un număr relativ limitat de cadre didactice de predare, de mare valoare, care singure sau împreună cu colaboratori, au scris capitole de patologie pentru care au avut preferințe de prezentare. Pentru celelalte secțiuni ale lucrării, au răspuns solicitării noastre și alte cadre didactice de prestigiu din Universitatea de Medicină și Farmacie București, colaborarea Domniilor lor reprezentând cheazășia valorii didactice și științifice a prezentei lucrări. Tuturor acestora le mulțumesc pentru efortul depus și pentru colaborare, pentru că orice carte reprezintă în esență, un act de responsabilitate pentru formarea și educarea științifică a studenților și tinerilor medici.

Sperăm ca lucrarea de față să corespundă exigenței cititorilor – studenți și medici – care vor să se instruiască în domeniul atât de vast al medicinei interne. Un element al reușitei îl poate constitui nu numai conținutul și structura capitolelor, dar și durata de timp între redactarea și tipărirea materialului. Există toate premisele ca toate cele 3 volume să apară succesiv, până cel mai târziu în trim. IV. 1995, eforturile autorilor și Editurii Medicale concentrându-se pentru realizarea acestei lucrări.

Prof. dr. L. Gherasim  
 Șeful Clinicii Medicale III  
 Spitalul Universitar București  
 Universitatea de Medicină și Farmacie  
 București

# **PARTEA I**

## **Bolile aparatului respirator**



## CAPITOLUL I

# TRAHEOBRONȘITA ACUTĂ

Prof. Dr. I. MATEI

Frecvență .....	17	Diagnosticul diferențial .....	20
Etiologie .....	17	Evoluție. Complicații .....	20
Patogenie. Fiziopatologie .....	18	Tratament .....	21
Tablou clinic .....	18	Tratamentul etiologic .....	21
Explorările paraclinice .....	19	Tratamentul general și simptomatic .....	22

Traheobronșita acută este o boală a căilor aeriene, care se caracterizează printr-un sindrom bronșitic acut, cu debut recent și durată scurtă, de obicei neasociat cu modificări radiologice pulmonare.

**Frecvența** reală a bolii este greu de cunoscut, deoarece un mare număr de bolnavi nu consultă medicul sau sunt înregistrați cu alte diagnostice (rino-faringită acută, laringită acută, viroze respiratorii etc.) care reflectă asocierea traheobronșitei acute cu alte sindroame de căi aeriene superioare de origine infecțioasă. Se apreciază totuși că aproximativ 30-35% din consultațiile ambulatorii sunt reprezentate de infecții acute de căi aeriene, inclusiv de bolnavi cu traheobronșite acute.

## ETIOLOGIE

Traheobronșita acută are 3 cauze: virală, bacteriană și chimică.

*Traheobronșita virală* este cea mai frecventă. Boala poate apărea în orice lună a anului, dar cu vârfuri epidemice în funcție de virusul incriminat. Virusurile gripale A și B și virusul respirator sincițial dau frecvent traheobronșită acută în perioada noiembrie-februarie. O incidență asemănătoare au traheobronșitele produse de *Mycoplasma pneumoniae* și clamidii. Mai rare sunt traheobronșitele produse de adenovirusi și de virusurile paragripale, rinovirusi și virusurile *Coxsackie* A și B. Răspândirea de la o persoană la alta se face de obicei prin aerosoli (strănut și tuse). Epidemiile de gripă și adenoviroze se produc prin acest mecanism. Alteori răspândirea se produce prin contactul direct cu mâinile și obiectele contaminate cu virus respirator sincițial sau rinovirus.

Traheobronșite acute pot apărea și în cursul unor infecții virale sistemice cu virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic, virusurile rujeolei și varicellei. Tabelul I sintetizează epidemiologia traheobronșitei acute virale.

TABELUL I

## Epidemiologia traheobronșitelor virale acute

<i>Traheobronșite virale în valuri epidemice</i>	<i>Traheobronșite virale endemice</i>	<i>Traheobronșite sporadice</i>
Virusul paragripal 1 (epidemii anuale)	Virusul paragripal 2	Virusul paragripal 3
Virusul gripal A (epidemii și pandemii)	Adenovirusi	Herpes simplex
Virusul gripal B (epidemii la 5 ani)	Coronavirushi	
Virusul respirator sincițial (epidemii anuale)	Mixovirusi	
	Enterovirusi	

*Traheobronșitele acute bacteriene* sunt produse de bacteriile care populează normal nazofaringele: pneumococi, streptococi aerobi și anaerobi, corynebacterii, neisserii, anaerobi din familia *Bacteroides*, puțini bacili gramnegativi aerobi.

Numărul bacteriilor care colonizează normal traheea este foarte mic, iar sub carina traheală tractul respirator este practic steril. Traheobronșita bacteriană urmează de obicei unei infecții acute de căi respiratorii superioare de etiologie virală și se recunoaște practic prin apariția sputei mucopurulente.

*Traheobronșita chimică* se produce în urma expunerii incidentale sau profesionale la vapori de acizi, amoniac sau acetonă.

## PATOGENIE. FIZIOPATOLOGIE

Agentul etiologic determină un proces inflamator, de intensitate variată, al peretelui traheo-bronșic, caracterizat prin denudarea epitelului, edem al mucoasei și hipersecreție de mucus. Dacă edemul mucoasei afectează căile aeriene mici, mai ales în lobi inferiori, se pot produce atelectazii parțiale, tulburări ale raportului ventilație/perfuzie și hipoxemie secundară cu dispnee. Denudarea epitelului columnar ciliat are drept urmare alterarea transportului mucusului și diminuarea secreției locale de IgA, făcând vulnerabile căile aeriene la suprainfecția bacteriană. Expunerea terminațiilor nervoase din submucoasă la aerul respirat determină tuse, bronhoconstricție și durere retrosternală prin impulsuri excesive aferente vagale.

## TABLOU CLINIC

*Sindromul bronșitic acut* constă în tuse seacă sau expectorație mucoasă (bronșite virale) sau mucopulentă (bronșite bacteriene) și raluri difuze, care



se modifică cu respirația și după tuse (ronhusuri în traheită, raluri bronșice ronflante și sibilante în bronșita bronhiilor mari și raluri sibilante fine și/sau subcrepitante sau crepitante fine, uscate, localizate în prima parte a inspirului, în bronșita căilor aeriene mici).

Mai pot apărea subfebră și durere substernală cu caracter de arsură, provocată de tuse și de mișcările respiratorii ample. Dispneea și cianoza apar mai rar, atunci când la sindromul bronșitic acut se asociază un sindrom obstructiv de căi aeriene superioare (crupul și epiglotita acută) sau de căi aeriene intrapulmonare mari sau mici (bronșita acută astmatiformă sau bronșiolita acută).

La tabloul clinic comun se pot asocia diferite sindroame care reflectă localizarea inflamației și la nivelul căilor respiratorii superioare extratoracice. Aceste sindroame pot preceda cu puțin timp (1-3 zile) sau se pot suprapune cu semnele de bronșită acută. Astfel, rinita acută (obstrucție nazală și rinoree), faringo-amigdalita acută (dureri la deglutiție, faringe roșu), laringita (răgușeală, tuse de obicei seacă) sau sinuzita acută (dureri sinuzale, secreție nazală) pot face suferința clinică a unui bolnav cu traheobronșită acută mai complexă.

*Crupul* (sindromul obstructiv de căi aeriene extratoracice, secundar edemului exsudativ al laringelui) și epiglotita acută sunt asocieri întâlnite mai frecvent la copii. Incidența crupului este de 15-47 cazuri la 1000 copii/an, iar manifestările sale constau în stridor inspirator, răgușeală, tuse lătrătoare. Epiglotita acută apare mai rar peste vârsta de 5 ani, se datorează infecției zonei epiglotice cu *Haemophilus influenzae* și realizează un sindrom obstructiv de căi respiratorii superioare, febril.

Sindromul obstructiv difuz de căi aeriene intrapulmonare asociat unei bronșite acute sau unei traheobronșite acute se caracterizează prin dispnee, expirație prelungită, raluri sibilante numeroase, semne de hiperinflație, tahipnee, febră.

Un tablou clinic special este cel de *bronșiolită acută*, boală acută a căilor aeriene mici, de obicei de origine virală (virusul sincițial, virusul paragripal) sau produsă de clamidii și mai rar de etiologie chimică (amoniac, bioxid de azot). Se caracterizează prin tuse uscată, iritativă, febră mare și dispnee, adesea severă însoțită de cianoză. Tabloul clinic descris se datorează afectării difuze a căilor aeriene mici, cu interesarea insulară a alveolelor vecine (edem alveolar) și șuntarea pulmonară a sângelui venos.

**Explorările paraclinice** sunt utile mai ales pentru diagnosticul unei boli asociate sau al unei complicații, decât pentru diagnosticul pozitiv al traheobronșitei acute.

Astfel, la un bolnav cu traheobronșită acută se pot indica următoarele explorări de laborator:

- *Examenul radiologic pulmonar* se efectuează mai ales la bolnavul febril. El este util pentru excluderea unei pneumonii interstițiale asociate.

- *Examenul bacteriologic al sputei* este necesar dacă traheobronșita acută apare în cursul internării, dacă se suprapune pe o bronșită cronică sau se diagnostichează la un bolnav tarat, cu o boală cronică gravă.

– *Hemograma* nu aduce date diagnostice importante. Bolnavul poate avea leucocitoză cu neutrofilie.

– *Probele funcționale respiratorii* (ventilatorii și dozare de gaze sanguine) sunt indicate la bolnavii cu obstrucție de căi aeriene sau la cei cu dispnee și cianoză.

*Diagnosticul etiologiei virale* se face prin metode virusologice (izolarea virusului pe culturi de țesuturi sau pe ou embrionat și prin determinarea ADN-ului viral), serologice (creșterea titrului anticorpilor fixatori de complement în convalescență) și prin vizualizarea antigenului viral în secrețiile respiratorii prin imunofluorescență (diagnosticul gripei). În cursul epidemiilor virale cu un virus cunoscut, diagnosticul etiologiei unei traheobronșite acute virale se poate pune cu o probabilitate de 70%, numai pe date epidemiologice.

**Diagnosticul diferențial** se face cu pneumonii virale sau bacteriene atunci când febra este mare, starea generală este alterată sau se asociază durerea toracică. În aceste cazuri sindromul clinic de condensare și examenul radiologic permit un diagnostic exact.

O situație clinică mai frecventă este pneumonia atipică produsă de *Mycoplasma pneumoniae* al cărei diagnostic poate fi întârziat datorită tabloului clinic de traheobronșită acută care maschează pneumonia.

Bronșitele acute care apar în cadrul unor boli infecțioase sistemice (rujeolă, varicele, mononucleoză infecțioasă) trebuie diagnosticate și tratate în cadrul acestei boli.

Repetarea frecventă a bronșitei acute la același bolnav impune investigarea acestuia pentru descoperirea unei boli asociate, care are la rândul ei o terapie specifică și un prognostic variabil. Astfel, la copii amigdalele hipertrofice, polipii nazali, sinuzita, deviația septului nazal și deficiențele imunitare pot avea ca numitor comun clinic bronșite acute repetate. La adult și vârstnic pot apărea bronșite acute iterative sau cu durată prelungită în bronhopneumopatia cronică obstructivă, sinuzita cronică a sinusurilor feței, bronșiectazii și alergii bronhopulmonare.

## EVOLUȚIE. COMPLICAȚII

Durata traheobronșitelor acute necomplicate este scurtă, de 5-10 zile și prognosticul este bun.

Complicațiile sunt rare și constau în bronhopneumonie sau adenopatie hilară care determină obstrucție în teritoriul bronșitei lobare adiacente, cu episoade repetate infecțioase în același teritoriu.

O evoluție severă este posibilă la bolnavii în vârstă, tăriți sau cu boală pulmonară obstructivă cronică, precum și în traheobronșită herpetică sau în cazul asocierii cu bronșiolită acută sau crup. Bronșiolita acută are o evoluție și un prognostic mai bun la copil decât la adult sau omul în vârstă. Trebuie avută în vedere și posibilitatea apariției la o parte din acești bolnavi, după vârsta de 40 ani, a unei bronhopneumopatii cronice obstructive.

La mulți bolnavi după episodul bronșitic acut poate rămâne o hiperactivitate bronșică difuză, care durează 4 săptămâni. Persistența acesteia după 2-3 luni de la vindecarea bronșitei acute sugerează o bronhopneumopatie cronică obstructivă sau un teren bronșitic astmatic.

## TRATAMENT

*Tratamentul traheobronșitei acute* are trei componente: tratamentul etiologic, tratamentul simptomatic și măsuri terapeutice generale și profilaxia.

**Tratamentul etiologic.** Terapia antivirală se indică la bolnavii cu risc crescut: bolnavi tăriți sau cu BPOC, copii și tineri cu fibroză chistică, deoarece se cunoaște că la acești indivizi traheobronșita acută poate avea o evoluție severă. Se poate folosi în acest scop chimioterapia (tabelul II).

TABELUL II

Terapia virală în traheobronșita acută

Virus	Medicament	Doză	Cale de administrare
Gripa A	Amantadină	200 mg/zi, 10 zile	per os
Gripa A și B	Rimantidină	20 mg + 6,5 mg 5 zile	inhalații + inhalații nazale
Virus resp. sincițial	Ribavirin	20 mg/ml soluție la 12-18 ore	aerosoli
Herpes simplex	Aciclovir	8 mg/kilocorp la 8 ore 7-10 zile	Intravenos

Profilaxia se poate face la aceiași bolnavi, dacă se cunoaște virusul care produce epidemia respectivă, administrându-se medicamentul potrivit (Amantadină sau Rimantidină pentru gripă) o perioadă variabilă, până ce virusul „părăsește” comunitatea.

Un alt mijloc profilactic îl constituie vaccinarea antigripală la indivizii cu risc mare și fără contraindicații.

Tratamentul antibacterian se face cu un antibiotic activ pe flora nazofaringiană obișnuită și la care individul nu este alergic (penicilină, eritromicină, tetraciclină, Biseptol). Tratamentul durează 5-7 zile. La bolnavii cu BPOC care fac bronșită acută, tratamentul se începe odată cu primele semne de infecție acută respiratorie și constă de obicei în ampicilină sau amoxicilină, deoarece traheobronșitele acute la acești bolnavi sunt frecvent produse de *Haemophilus influenzae*. La bolnavii internați în spital, tăriți sau cu boli respiratorii cronice se pot lua în considerație pentru tratamentul antibiotic și rezultatele examenului bacteriologic al sputei.

Sindromul obstructiv de căi aeriene intrapulmonare se tratează cu bronhodilatatoare (eufilină, salbutamol) sau hemisuccinat de hidrocortizon în cazurile severe.

**Tratamentul general și simptomatic.** Aerul inspirat de bolnav va fi umezit și se vor administra lichide multe (ceai, compot, apă). În paroxisme de tuse uscată se pot prescrie codeină și dionină. În general, expectorantele și fluidifiantele nu influențează sindromul bronșitic, inclusiv iodura de potasiu (efecte toxice) sau glicerolgaiacolatul (scump). Se pot prescrie, când tusea este frecventă și productivă, preparatele tipizate cum sunt: sirop expectorant, trecid – tablete sau soluție sau bromhexin (Brofimen), tablete sau soluție. Antihistaminicele sunt contraindicate deoarece cresc vâscozitatea expectorației.

## CAPITOLUL II

# BRONȘITA CRONICĂ. EMFIZEMUL PULMONAR BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

Prof. Dr. I. MATEI

Frecvență .....	23	Bronhopneumopatia cronică obstruc-	
Definire anatomo-clinică și func-		tivă .....	35
țională .....	24	Diagnostic pozitiv .....	35
Etiologie .....	26	Diagnosticul diferențial al	
Bronșita cronică .....	30	BPCO .....	36
Tablou clinic .....	30	Prognosticul bronșitei cronice, em-	
Explorări de laborator .....	31	fizemului și BPCO .....	39
Diagnosticul diferențial .....	32	Tratamentul bronșitei cronice, em-	
Emfizemul pulmonar .....	33	fizemului și BPCO .....	40
Tablou clinic .....	33	Bibliografie selectivă .....	45
Explorări de laborator .....	33		
Diagnosticul diferențial .....	34		

Bronșita cronică și emfizemul pulmonar obstructiv sunt boli respiratorii frecvente, care produc o mortalitate mare și impun o cheltuială socială importantă. Ele apar clinic izolate sau asociate, când realizează un tablou clinic complex numit bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO) sau pneumopatie cronică obstructivă (COPD). Etiopatogenia lor este în parte cunoscută și cuprinde multe cauze și mecanisme comune.

**Frecvența.** Bronșita cronică (BC) afectează 10-25% din populația adultă (15-20% din bărbați și 8-10% din femei). Este mai frecventă după vârsta de 40 ani, iar mortalitatea pe care o produce este maximă între 40-60%.

Emfizemul pulmonar (EP) afectează clinic cel puțin 5% din bărbații în vârstă peste 50 ani și 15% din femeile adulte, dar frecvența sa anatomică este mult mai mare (65-70% din necropsii).

Prevalența BPCO a crescut cu 60% în ultimii 20 ani, iar mortalitatea cu 23% în ultimii 10 ani. Mortalitatea prin BPCO s-a dublat la fiecare 5 ani în ultimele două decade, devenind în SUA a 5-a cauză de deces. În 1984 se estima o mortalitate prin BPCO de 200/100 000 femei și 450/100 000 bărbați.

După 10 ani din momentul punerii diagnosticului de BPCO mai trăiesc numai 50% din bolnavi.

## DEFINIRE ANATOMO-CLINICĂ ȘI FUNCȚIONALĂ

**Bronșita cronică** este o boală a bronșiilor mari și mici care se caracterizează clinic printr-un **sindrom bronșitic cronic**, cu o vechime de cel puțin 2-3 ani, ale cărui semne clinice (tusea și sputa) sunt prezente cel puțin 3 luni pe an. Hipersecreția de mucus în bronșii reprezintă un element definitoriu al bolii. Producția crescută și susținută de mucus se datorează *alterării structurilor bronșice* care secretă mucusul: glandele submucoase și celulele caliciforme. Aceste structuri se modifică aproape caracteristic în BC.

1. Stratul glandular submucos din bronșiile mari, cartilaginoase, crește în grosime, datorită creșterii numărului și dimensiunilor celulelor secretoare de mucus. Astfel, grosimea stratului glandular, măsurată de la bazala epiteliului mucoasei bronșice la stratul cartilaginos, depășește 25% din grosimea totală a peretelui bronșic, atingând valori de 30-35% și peste (indicele Reid).

2. Numărul celulelor caliciforme (*goblet cells*) crește de-a lungul mucoasei bronșiilor mari, iar în bronșiole se produce practic o metaplazie caliciformă (normal, volumul total al celulelor caliciforme este mult mai mic decât volumul glandelor submucoase).

Prezența unei cantități excesive de mucus în căile aeriene se asociază în bronșita cronică cu inflamația căilor aeriene și obstrucția lor permanentă și progresivă.

a) *Inflamarea cronică a căilor aeriene* (celule inflamatorii în mucoasă și submucoasă, edem în peretele bronșic, hipertrofia stratului muscular, apoi fibroză peribronșică) este un fenomen cu efecte clinice vizibile în special la nivelul bronșiilor mari – care sunt principalele realizatoare ale sindromului bronșitic cronic (bronșita cronică simplă). Inflamația cronică favorizează infecțiile bronșice repetate (bronșita cronică recurent purulentă) și, la o parte din bolnavi, bronhospasmul episodic (bronșita cronică astmatiformă).

În plus, inflamația căilor aeriene mici produce leziuni distructive la nivelul joncțiunilor alveolare cu bronșiolele și emfizem centrolobular.

Celule inflamatorii și produși solubili ai inflamației au fost evidențiați în BC și BPCO, în diferite surse biologice: spută, lavaj bronhoalveolar (BAL), sânge și urină.

Principalele celule inflamatorii sunt neutrofilele (în spută și BAL) și macrofagele, limfocitele T în BAL. Celulele T sunt în diferite stadii de activare: acută (markerul acestuia este IL-2 R, receptorul IL<sub>2</sub>) și cronică (evidențiată prin VLA-1, *very late activation antigen 1*). Prezența LTB<sub>4</sub> (leucotriena B<sub>4</sub>) în cantitate crescută în spută și creșterea exprimării pe endoteliul vascular al bronșiilor a ELAM<sub>1</sub> (*endothelial leucocyte adhesion molecule -1*) constituie căi patogenice ale „recrutării” celulelor inflamatorii în BC și BPCO. În sputa din BC se găsesc proteaze (elastaze, collagenaze, catepsină) și antiproteaze; în

BAL elastaze, complexe elastază + antielastază, precum și lizozim, lactoferină, IgA, IgG și albumină; în sânge se evidențiază peptide plasmatice provenite din elastază, iar în urină, experimental, desmozină.

b) *Obstrucția permanentă și progresivă* a căilor aeriene mici, prin mucusul filant produs de celulele caliciforme și prin inflamarea cronică a peretelui acestor căi, produce un sindrom obstructiv cronic progresiv și puțin reversibil care este marca bronșitei cronice obstructive. Astfel, boala căilor aeriene mici contribuie la tabloul clinic al BC prin sindromul obstructiv cronic și progresiv pe care-l generează.

Bronșita cronică a căilor aeriene mici, distale, evoluează mult timp subclinic, perioadă în care poate fi diagnosticată prin explorări funcționale speciale; ea poartă denumirea caracteristică de „boală a căilor aeriene mici”, fundamentată anatomic și fiziopatologic de Hog în 1968. Sub această denumire ea nu este separată ca entitate clinică în medicina internă, ci este înglobată în noțiunea de bronșită cronică obstructivă. Nu trebuie confundată cu bronșiolita acută care este o boală acută a căilor aeriene mici, de etiologie infecțioasă sau chimică.

Afectarea căilor aeriene mici în cadrul bronșitelor cronice, se realizează progresiv, datorită persistenței factorilor cauzali; ea devine clinic manifestă, de obicei după vârsta de 40 de ani sub forma unei dispnei progresive de efort și repaus agravate în perioadele cu tuse și expectorație.

**Emfizemul pulmonar (EP)** se caracterizează prin dilatarea permanentă și anormală a căilor aeriene situate distal de bronșiola terminală. Privite cu lupa, spațiile alveolare sunt cu mult peste dimensiunea normală (100-150  $\mu$ ), atingând 2-3-4 mm sau depășind aceste dimensiuni (2-5 cm). Modificările căilor aeriene astfel dilatate constau în distrugerea pereților alveolari, scăderea suprafeței totale alveolare și pierderea de capilare pulmonare. Tesutul interstițial pulmonar nu este modificat, iar leziunile de bronșiolită pot să lipsească.

Distribuția intrapulmonară a acestor leziuni este de 3 tipuri: a) Centrolobulară, dominantă în lobii superiori; b) Panacinară (panlobulară), dominantă în lobii inferiori; c) Paraseptală (perilobulară).

Efectele fiziopatologice ale leziunilor emfizematoase constau în:

1. reducerea capacității de transfer al gazelor prin membrana alveolo-capilară;
2. reducerea reculului elastic al plămânului;
3. creșterea colapsului căilor aeriene în expir cu obstrucția, în principal, a căilor aeriene mici;
4. afectarea structurală a zonelor de unire dintre alveole și bronșiole, care împiedică deschiderea căilor aeriene mici la volume pulmonare mari;
5. creșterea muncii mușchilor respiratori deoarece posibilitatea de scurtare la startul inspirului a fibrelor musculare este mai redusă decât la normal.

Efectele fiziopatologice enunțate sunt mai pronunțate în emfizemul panacinar. Distribuția paraseptală are prognosticul cel mai bun.

Astfel, emfizemul pulmonar, o boală definită anatomic ca alveolară, se asociază constant cu un sindrom obstructiv de căi aeriene. Clinic boala se

caracterizează prin dispnee progresivă, dar apariția dispneei se produce numai după ce o cantitate mare de țesut pulmonar este distrusă.

**Bronhopneumopatia cronică obstructivă** reprezintă o asociere între bronșita cronică obstructivă și emfizem pulmonar. Departe de a fi o noțiune de aritmetică, BPCO este o entitate definită clinic, fiziopatologic, anatomic și etiologic. Elementele sale definitorii sunt următoarele:

a) clinic se caracterizează prin sindrom bronșitic cronic și dispnee progresivă, cu debutul după 40 ani;

b) fiziopatologic se caracterizează printr-un sindrom obstructiv de căi aeriene intrapulmonare, evolutiv și puțin reversibil;

c) anatomic sunt prezente leziuni de bronșită cronică, emfizem pulmonar centrolobular și leziuni obstructive cronice, ireversibile în căile aeriene mici. Leziunile anatomice de tip obstructiv și inflamator în căile aeriene mici sunt constante și diagnosticul de BPCO le implică în mod necesar.

d) BPCO este un diagnostic de excludere etiologică. El se afirmă după ce au fost eliminate. 1. Astmul bronșic (atopia și hiperreactivitatea bronșică de tip astmatic) caracterizat prin variații mari ale VMS-ului ( $>20\%$ ). 2. Gena fibrozei chistice. 3. Fenotipurile anormale, caracterizate prin deficit homozigot de proteazo-inhibitori (ZZ). 4. Emfizemul panacinar.

## ETIOLOGIE

Etiologia BC, EP și BPCO este multifactorială. La producerea acestor boli pot contribui următorii factori:

1. Fumatul; 2. Inhalarea cronică a diferiților iritanți bronșici (atmosferici, profesionali); 3. Infecțiile bronșice; 4. Factorii genetici.

Ponderea fiecărui factor în etiologia BC, EP și BPCO este diferită.

1. **Fumatul** poate produce toate tipurile de leziuni întâlnite în BC și EP. Fumatul se corelează bine cu bronșita cronică în timpul vieții fumătorului și cu prezența leziunilor de emfizem la necropsie. În Anglia 20% din fumători au leziuni cronice, mai ales cei cu vârsta peste 45 de ani. Experimental, câinii expuși masiv la fumul de tutun fac emfizem. Mortalitatea este crescută la bolnavii cu BC și BPCO care fumează mai mult de 20 țigări pe zi.

Efectele fumului de tutun asupra structurilor pulmonare sunt multiple:

a) Stimulează secreția bronșică de mucus, mai ales prin hipertrofia și hiperplazia glandelor mucoase. O mare proporție din fumători au manifestările unei bronșite cronice simple.

b) Inhibă mișcarea cililor bronșici și activitatea macrofagelor alveolare determinând o scădere a rezistenței bronșice la infecții. Infecțiile recurente determină acumularea neutrofilelor în bronșii și pereții alveolari, ducând la degradarea structurilor acestora. Se realizează astfel bronșita cronică recurent purulentă și leziunile de emfizem centrolobular.

c) Favorizează acumularea macrofagelor și neutrofilelor în jurul căilor aeriene distale, eliberează enzime proteolitice din macrofagele alveolare și din



neutrocilele din pereții căilor aeriene mici și țesutul alveolar și inactivează antiproteazele care există normal în țesutul pulmonar. Prin aceste acțiuni fumul de tutun induce în căile aeriene distale (bronșiole și alveole) o stare fiziopatologică asemănătoare cu defectul genetic de antiproteaze ( $\alpha_1$  antitripsină), determinând în special leziuni de emfizem.

d) Fumul de țigări stimulează receptorii de iritație din submucoasa bronșiilor, ducând la o reactivitate bronșică crescută, spasmul mușchilor netezi bronșici (prin intermediul vagului) și tablou clinic de bronșită astmatiformă.

Cumularea tuturor acestor acțiuni în timp determină un sindrom obstructiv cronic progresiv de căi aeriene. Acesta poate fi cuantificat prin aprecierea gradului de dispnee și prin ritmul scăderii anormale a VEMS-ului.

Astfel la un om normal VEMS-ul scade cu 20-25 ml pe an, ajungând să oscileze în jurul valorii de 3000 ml/sec după vârsta de 60 ani. Această scădere nu produce efecte fiziopatologice și tulburări clinice.

Fumătorii care nu fac BC obstructivă sau BPCO au o scădere anuală a VEMS de 25-35 ml/an. La aceste persoane VEMS-ul, de obicei, nu scade sub 2500 ml/sec până la 60-70 ani.

Bolnavii cu BC obstructivă și BPCO au o scădere a VEMS-ului de 40-75 ml/an. La aceștia, dispneea apare după vârsta de 40 ani, iar VEMS-ul ajunge la vârsta de 60 ani la 1000 ml/sec, ceea ce produce tulburări clinice importante.

Fumătorii tineri au o scădere a VEMS-ului de 40-45 ml/an sau mai mult și sunt principalii candidați la BPCO după vârsta de 40-50 ani.

2. **Rolul poluării atmosferice** a fost demonstrat experimental, expunerea la  $\text{NO}_2$  și  $\text{SO}_2$ , producând bronșiolită la animale. La om exacerbările sindromului bronșitic și sindromului obstructiv de căi aeriene intrapulmonare apar în momentele de poluare mare atmosferică cu praf, ozon și  $\text{SO}_2$ .

Unele ocupații sunt factori de risc pentru BC, EP sau BPCO; astfel, muncitorii expuși la praf organic și anorganic, din industria materialelor plastice și a bumbacului, măturătorii, viticultorii, fermierii, muncitorii din industria materialelor de construcții fac mai frecvent BC și emfizem.

Inhalarea iritanților bronșici produce BC prin stimularea secreției de mucus, diminuarea *clearance*-ului muco-ciliar și scăderea rezistenței la infecții (prin tulburarea funcției macrofagelor).

3. **Infecțiile acute bronșice** sunt frecvente la bolnavii cu BC, EP sau BPCO și sunt asociate cu o mortalitate mai mare decât în populația normală. Etiologia acestor infecții acute bronșice este de multe ori mixtă (inițial virală și apoi bacteriană la același bolnav). Cele mai frecvente microorganisme care produc infecții acute bronșice la bolnavii cu BC, EP și BPCO sunt: *H. influenzae*, *branhamella catarrhalis*, pneumococul, rinovirusuri și mycoplasma.

Infecțiile repetate produc inflamația bronșică, agravează obstrucția și distrucția tisulară bronșică și alveolară prin inactivarea  $\alpha_1$  antitripsinei (crește degradarea elastinei prin elastarele neutrofilelor și macrofagelor) și a lizil-oxidazei (întârzie resinteza elastinei).

Exacerbarea sindromului bronșitic și a sindromului obstructiv la bolnavii cu BC și EP nu este neapărat legată de o infecție acută respiratorie. Aceste exacerbări pot apărea în legătură cu poluarea atmosferică, expunerea profesională la unii factori iritanți sau fără o cauză aparentă. Totuși, infecțiile acute bronșice pot participa la patogenia și progresia BC sau BPCO cel puțin la două categorii populaționale:

a) fumătorii fac sindrom obstructiv bronșic mai sever decât nefumătorii, chiar cu ocazia unor infecții acute de căi aeriene puțin zgomotoase clinic.

b) Copii care fac infecții acute respiratorii superioare și inferioare (pneumonii virale, bronșiolite acute) în primii ani de viață au un risc crescut de a face o BPCO simptomatică după 40 ani.

4. **Factorii genetici** au rol esențial în două afecțiuni pulmonare cronice obstructive: emfizemul panacinar sever și componente de BC obstructivă a fibrozei chistice.

În emfizemul panacinar defectul genetic se transmite autosomal codominant și constă într-o sinteză mult scăzută sau absentă a inhibitorilor serici ai unor enzime proteolitice (elastaze, collagenaze, antiproteaze), eliberate în țesutul pulmonar de neutrofile și macrofage. Aceste elastaze atacă matricea proteică a parenchimului pulmonar, diminuează rezistența septurilor alveolare și determină ruptura acestora. Defectul de  $\alpha_1$  antitripsină asociat cu emfizem panacinar familial la om a fost descris de Laurell și Eriksson în 1960.

$\alpha_1$  antitripsină este o proteină de fază acută care crește în ser în cursul bolilor inflamatorii și după administrarea de estrogeni. Este sintetizată în ficat, de unde trece în sânge și apoi în țesutul pulmonar. La persoane normale, concentrația serică a  $\alpha_1$  antitripsinei este mai mare de 250 mg/dl. În acest caz genotipul respectiv este normal și este notat MM. Genele asociate cu emfizemul sunt notate cu Z sau S.

Variantele Z se asociază cu sinteză scăzută de PI, iar variantele S cu un catabolism crescut. Anomalia genetică constă într-o mutație specifică pentru fiecare proteazoinhibitor PI (astfel pentru  $\alpha_1$  antitripsină, acidul glutamic e înlocuit cu lizină), ducând la alterarea configurației spațiale a proteinei sintetizate care precipită la nivelul reticulului endoplasmic al hepatocitului, producând o hepatopatie cronică în copilărie și scăderea concentrației serice a PI.

Astfel, indivizii homozigoți (ZZ sau SS) au o concentrație de  $\alpha_1$  antitripsină de 0-50 mg%. Aceasta nu crește în cursul infecțiilor pulmonare, permițând lizinelor proteolitice bacteriene sau celulare să-și exercite un efect litic la nivelul structurilor pulmonare. Acești bolnavi fac emfizem panacinar sever, cu extensia maximă la baze și cu semne clinice (dispnee progresivă) la vârsta de 30-40 ani.

Gena ZZ are o frecvență de 1/4000-1/5000 în populație și contribuie la etiologia emfizemului la circa 15-20% din emfizematoși.

Heterozigoți (MZ și MS) au niveluri serice de  $\alpha_1$  antitripsină estimate între 50-250 mg%. Starea heterozigotă este mai frecventă în populație decât cea homozigotă (5-14%); ea crește predispoziția la BPCO.

*Fibroza chistică* este o boală genetică, specifică omului, cu transmitere autosomal-recesivă. Prevalența sa este mare în populația albă din Europa și America de N (1/2000-1/2500 copii nou-născuți) în comparație cu negrii (1/17000) și cu asiaticii (1/90000). Boala este lent progresivă; plămânii sunt aparent normali la naștere. Circa 25% din copiii bolnavi ajung la vârstă adultă (în jur de 30 ani); 1/20 din adulți sunt purtători sănătoși. Sunt descrise peste 500 mutații genetice localizate la nivelul brațului lung al cromozomului 7. Cea mai frecventă (50-70% din cazuri) constă în deleția a 3 perechi de baze în exonul 10 al genei. Această deleție se produce prin lipsa unui rest de fenilalanină în poz. 508 a unei proteine numite CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* = reglatorul conductanței transmembranare în fibroza chistică). Proteina este unul dintre canalele pentru clor la nivelul celulelor epiteliale. Ea este activată de o combinație dintre fosforilarea prin proteinkinaza A și fixarea ATP și determină trecerea  $\text{Cl}^-$  prin membrana celulară. Alterarea structurii acestei proteine prin mutația descrisă mai sus și notată cu  $\Delta\text{F}_{508}$ , duce la insuficiența canalelor pentru cloruri care nu se mai deschid ca răspuns la AMP-ciclic. Secreția  $\text{Cl}^-$  este nulă și absorbția  $\text{Na}^+$  este crescută de 3 ori.

La bolnavii cu fibroză chistică aproape toate epiteliile exocrine au acest deficit de secreție „apicală” a ionilor  $\text{Cl}^-$ . Astfel boala poate afecta mucoasele respiratorii, digestive și genitale. La nivelul glandelor sudoripare secreția de  $\text{Cl}^-$  este normală în regiunea distală (datorită prezenței altor transportori decât CFTR), dar reabsorbția clorului este absentă la nivel proximal (canale sudoripare) ducând la hiperconcentrarea NaCl în sudoare (valoare diagnostică).

Efectele fiziopatologice ale defectului genetic la nivel respirator constau în prezența unui mucus vâcos și infecții bronșice repetate cu *pseudomonas*, stafilococ, *Haemophilus influenzae* și *Burkholderia cepacia*. Ultima bacterie este considerată ca fiind, în ultimii ani, cauza episoadelor infecțioase supracute care duc la moartea acestor bolnavi.

În concluzie, în fibroza chistică datorită absenței CFPR apare o patologie respiratorie prin interdependența fiziopatologică dintre obstrucție, infecție și inflamație. Se produc astfel la nivel pulmonar, BC obstructivă, bronșiectazie, atelectazii, abcese și fibroze. Homozigoții fac boala, iar heterozigoții o transmit.

În afara deficitului genetic de PI și al mutației  $\Delta\text{F}_{508}$  în patogenia genetică a BC și BPCO mai trebuie amintite și *deficiențele ereditare de motilitate a cililor vibratili* (11% din copiii cu boli cronice supurative) și *hiperreactivitatea bronșică* înăscută (probabil la aproximativ 25-30% din populație).

La majoritatea bolnavilor cu EP (80-90%), cu BC și BPCO, etiologia este multifactorială și în cadrul acesteia, factorul genetic poate fi luat în discuție când se constată aglomerări familiale de BC sau BPCO și când boala afectează un adult tânăr.

În concluzie, factorii etiologici pentru BC, EP și BPCO sunt: fumatul; factori de mediu (poluarea aerului, expunerea profesională la praf); infecțiile bronșice; deficiența în PI; defectul  $\Delta\text{F}_{508}$ .

Asocierea fumatului la oricare din ceilalți factori agravează evoluția sindromului obstructiv. De pildă, nefumătorii cu deficit de  $\alpha_1$  antitripsină au o regresie anuală a VEMS-ului de 80 ml, iar fumătorii purtători ai defectului de mai sus au o reducere a VEMS-ului de 150 ml/an. Hiperreactivitatea bronșică înăscută sau dobândită poate contribui la agravarea sindromului obstructiv din aceste boli și la tabloul clinic al bronșitei cronice astmatiforme.

## BRONȘITA CRONICĂ

### TABLOU CLINIC

Formele clinice de BC se sistematizează după prezența și asocierea la sindromul bronșitic cronic a sindromului de obstrucție de căi aeriene. Se pot astfel deosebi mai multe tipuri clinice de boală:

1. *Bronșita cronică simplă.* Bolnavii au vârsta medie de 40 ani. La început tusea este mai frecventă dimineața (bolnavul își face toaleta bronșică), apoi este prezentă și în cursul zilei și seara. Expectorația este mucoasă, dispneea absentă și testele ventilatorii uzuale normale.

La examenul fizic se pot auzi raluri bronșice ronflante, sibilante sau subcrepitante.

2. *Bronșita cronică recurent purulentă.* Sindromul bronșitic cronic este mai prelungit, iar expectorația este mucopurulentă și purulentă în legătură, de cele mai multe ori, cu infecții respiratorii acute suprapuse. Asocierea clinică a sindromului obstructiv bronșic este rară și posibilă în perioadele de acutizare bronșitică.

3. *Bronșita cronică obstructivă.* Se caracterizează anatomic prin leziuni ale bronșiilor mari și mici, iar clinic, prin sindromul bronșitic cronic asociat cu un sindrom obstructiv de căi aeriene, cronic și progresiv. Boala se manifestă prin: dispnee progresivă, expir prelungit cu durata eliminării forțate a capacității vitale ( $>5$  secunde), raluri sibilante numeroase, difuze și wheezing vilateral (obstrucție la nivelul bronșiilor mari), raluri sibilante fine în expir și raluri crepitante uscate în prima parte a inspirului sau în expir (obstrucție în bronșiile mici), semne de hiperinflație (respirație diminuată, hipersonoritate, murmur vezicular îndepărtat) în sindromul obstructiv sever.

Dispneea apare de obicei după vârsta de 40 ani și atinge gradul III și IV după 60 ani. Scăderea VEMS-ului se produce cronic și progresiv (40-75 ml/an).

4. *Bronșita cronică astmatiformă* este o formă particulară a bronșitei cronice obstructive caracterizate prin variații mari ale VEMS-ului pe fondul unei scăderi constante și progresive a acestuia, cu un ritm de 40-75 ml/an. Ea apare la persoane cu hiperreactivitate bronșică la stimuli iritanți de natură diferită, dar mai ales la infecții acute respiratorii. Tabloul clinic constă în semne de bronșită cronică recurent purulentă, cu sindrom obstructiv astmatiform în perioadele de recurență ale bronșitei și cu dispnee de efort între aceste perioade, expresia obstrucției cronice progresive a căilor aeriene mici.

5. Bronșita obstructivă se complică cu emfizemul centrolobular, poziția acestuia fiind predominantă în lobii superiori. Asocierea se produce insidios și realizează tabloul de BPCO.

## EXPLORĂRI DE LABORATOR

1. **Examenul radiologic** este normal în 60-80% din cazurile de BC. Modificarea radiologică cea mai frecventă la 20-40% din BC constă în creșterea marcată a opacității date de marginile bronșiilor și bronșiolelor, precum și a vaselor din câmpii pulmonari inferiori. Se constată existența unor opacități lineare plecând din hil spre regiunile inferioare pulmonare. Examenul radiologic este util pentru excluderea unor alte afecțiuni pulmonare asociate bronșitei cronice sau care au ca manifestare principală sindromul bronșitic (tuberculoză pulmonară activă sau sechelară, cancer bronșic, bronșiectazii, fibroze pulmonare etc.).

2. În bronșita cronică **examenul citologic și bacteriologic** al sputei nu este un examen de rutină. El este indicat în următoarele situații clinice:

- când episodul bronșitic se produce la un individ internat în spital sau la un tarat sau imunosupresat;

- pentru diferențierea patogeniei purulenței sputei (polinucleare neutrofile în infecțiile bronșice, eozinofile în alergii respiratorii);

- pentru diagnosticul etiologic al infecției bronșice: BK, pseudomonas, b. coli, atunci când sindromul bronșitic nu cedează după antibioticele uzuale (Ampicilină, Biseptol);

- în cursul complicațiilor parenchimului pulmonar ce pot apărea în cursul BC (pneumonie, abces pulmonar, asocierea cu bronșiectazii);

- la bolnavii cu multe acutizări bronșitice sau care au necesitat măsuri de terapie intensivă respiratorie.

3. **Explorările funcționale respiratorii** sunt extrem de utile pentru diagnosticul și aprecierea severității bolii.

*Volumele pulmonare* pot fi modificate în BC obstructivă: CV este normală sau scăzută, CPT este normală, VE este crescută moderat, iar CRF este normală sau crescută moderat.

*Debitele maxime expiratorii* sunt scăzute, în special în bronșita obstructivă.

- *VEMS-ul este scăzut.* Prelungirea expirului se corelează de obicei cu o scădere a VEMS-ului la cel puțin 60% din valoarea ideală. Gradul de scădere a VEMS-ului arată extinderea și gravitatea afecțiunii de tip obstructiv a căilor aeriene mari și mici. Scăderea VEMS până la 1,5 l/sec. (scădere de gr.I-II) se produce frecvent în BC în care leziunile domină în bronșiile mari. Scăderea VEMS la 1 l/sec. sau sub 1 l/sec. (scădere de gr.III-IV) indică afectarea severă de tip obstructiv în căile aeriene mici.

Oscilațiile VEMS-ului într-o perioadă scurtă de timp (o lună) cu valori în minus sau în plus cu 20% față de valorile anterioare sunt caracteristice bronșitei cronice astmatiforme.

De asemenea scăderea relativ rapidă a VEMS-ului cu 20% sau mai mult, față de ritmul mediu anual de scădere la un bronșitic cronic sugerează bronșita cronică astmatiformă sau agravarea prognosticului bolnavului.

– *Indicele Tiffneau* (VEMS/CV X 100) este scăzut sub 75%.

– *Debitul expirator maxim instantaneu*, măsurat în momentul eliminării a 25% din CV (VE max. 25% CV) este scăzut și indică obstrucția în căile aeriene mari. De asemenea, debitele expiratorii maxime instantanee măsurate în momentul eliminării a 50% și 75% din CV (VEM 50-75% CV) sunt scăzute și indică o obstrucție în căile aeriene mici.

– Obstrucția asimptomatică în căile aeriene mici (bronșiole) poate fi diagnosticată precoce cu ajutorul unor *explorări speciale*. Utilizarea lor se face în condiții speciale pentru cercetare sau pentru determinarea unor parametri necesari în expertize profesionale sau medicale. Dintre aceste explorări mai importante sunt: 1. Variația complianței pulmonare în funcție de frecvența ventilației (metoda cu sondă esofagiană); 2. Măsurarea volumului de închidere; 3. Gradul de ameliorare al fluxului expirator forțat în mediu cu heliu.

– Asocierea emfizemului centrolobular la bronșita cronică obstructivă (BPCO) determină o scădere anuală a VEMS-ului mai mare (75 ml), creșterea CPT, a VR și modificări funcționale caracteristice emfizemului; scăderea capacității de difuziune și creșterea colapsului expirator al căilor aeriene mici (reculul elastic scăzut și complianța static crescută).

4. **Estimarea severității inflamației bronșice** se poate face prin determinări indirecte (decelarea și cuantificarea celulelor inflamatorii și a produsilor lor în sânge, urină, spută sau prin scintigrafie bronhopulmonară) și directe (BAL sau biopsie endobronșică). Thomson (1989) a definit un indice de „inflamație bronșică” prin estimarea ponderii neutrofilelor în citologia din BAL. S-a arătat că bolnavii cu BC care au >20% neutrofile în BAL au în același timp un sindrom obstructiv de căi aeriene pulmonare mai sever în comparație cu pacienții cu BC cu <20% neutrofile în BAL. Totuși, cu excepția examenului de spută, celelalte explorări nu se folosesc curent în practica clinică.

**Diagnosticul diferențial** al bronșitei cronice se face în mod principal, cu două categorii de boli: afecțiuni care produc, cronic sau prelungit, tuse și expectorație și boli asociate cu dispnee.

A. Boli care produc tuse cu expectorație.

1. Refluxul gastroesofagian cu aspirarea de suc gastric în căile respiratorii (examen radiologic cu bariu, semne de esofagită clinic și endoscopic).

2. Bronșiectazia (hemoptizii recurente, pneumonii și pleurite repetate cu topografie asemănătoare, aspectul radiologic de plămân în fagure și explorare tomografică).

3. Sinuzita cronică (obstrucție nazală, secreție nazală purulentă, modificări radiologice).

4. Fibroza chistică. Tablou clinic complex și sever la vârste de 20-30 ani, creșterea concentrației de Cl în sudoare (>60-80 mEq%).

5. Boli ale parenchimului pulmonar care se manifestă cu un sindrom fals bronșitic (tuberculoză pulmonară, stază pulmonară din insuficiența ventriculară stângă, neoplasmul bronșic).

6. Unele boli ereditare (sindromul cu cili vibratili diskinetici și unele imunodeficiențe) constau în asocierea la un sindrom cu BC a unor sindroame semnificative (sinuzita cronică, infecții repetate, bronșiectazii severe, alte malformații etc.).

B. Diagnosticul bronșitei cronice obstructive se face cu boli dispneizante.

1. Astmul bronșic.

2. Insuficiența cardiacă stângă cu bronșită cronică suprapusă pe staza pulmonară.

3. Emfizemul pulmonar panacinar sever.

## EMFIZEMUL PULMONAR

### TABLOU CLINIC

Simptomul principal în EP este dispneea. Ea apare după ce o parte importantă din țesutul pulmonar este distrusă. Dispneea este progresivă în efort (gr. I-III) și în final în repaus (gr. IV), corelându-se bine cu gradul de scădere al VEMS-ului. Tusea este absentă, minimă sau episodică și expectorația este nesemnificativă.

La examenul fizic sindromul emfizematos cuprinde: semne care arată hiperinflația și pierderea de țesut pulmonar; semne de obstrucția căilor aeriene; eventual semne generale.

La inspecție, toracele este dilatat, în formă „de butoi“, cu diametrele anteroposterior și transvers mărite, fosele supraclaviculare pline, gâtul „scurtat“ prin ridicarea domurilor, limitarea mișcărilor toracelui în inspir profund (lateral și anteroposterior). Este prezentă o dispnee expiratorie cu buzele protruzionate).

La percuție este evident un sindrom de hiperinflație pulmonară: hiper-sonoritate difuză, matitatea cardiacă absolută dispărută, matitatea hepatică micșorată, limita inferioară-posterioară a sonorității pulmonare coborâtă, limitarea excursiilor diafragmelor.

La auscultație expirul semnificativ prelungit, diminuarea murmurului vezicular și rare raluri bronșice, în special sibilante înalte la sfârșitul expirului sau crepitante uscate în prima parte a inspirului.

Adesea, bolnavii cu emfizem sever, scad progresiv în greutate, probabil prin hipoxie cronică.

### EXPLORĂRI DE LABORATOR

Deoarece definirea EP se bazează în principal pe modificări anatomice, iar sindromul clinic de EP are multe semne nespecifice (de pildă semnele

de hiperinflație și de obstrucție de căi aeriene) explorările de laborator au o valoare diagnostică și prognostică certă pentru bolnavul cu EP.

Explorarea paraclinică în EP constă în probe funcționale respiratorii, metode radiologice și electrocardiograma.

**Explorările funcționale respiratorii** evidențiază tulburarea ventilației, a difuziunii alveolo-capilare și a mecanicii pulmonare.

A. Probele ventilatorii consemnează următoarele modificări:

- Capacitatea pulmonară totală (CPT) este normală sau crescută
- Capacitatea vitală (CV) este scăzută
- Capacitatea reziduală funcțională este crescută: normal  $CRF = 0,5$  CPT, iar în emfizemul sever,  $CRF = 0,7-0,8$  CPT.
- Volumul rezidual (VR) este crescut
- Raportul  $VR/CV \times 100$  este crescut (normal 25-35%, în emfizem este  $>40\%$ ).
- VEMS și  $VEMS/CV \times 100$  sunt scăzute.

B. Scăderea capacității de difuziune a oxidului de carbon prin membrana alveolo-capilară reflectă scăderea suprafeței alveolare și a volumului sanguin alveolar și constituie o probă de laborator de confirmare a emfizemului pulmonar.

C. Creșterea complianței statice (scăderea reculului elastic pulmonar). Sunt explorări care nu se efectuează obișnuit.

D. Presiunea arterială parțială a oxigenului ( $PaO_2$ ), este ușor sau moderat scăzută, iar presiunea parțială a  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ) normală sau scăzută (la bolnavii care hiperventilează).

**Modificările radiologice** sunt mult mai pregnante decât în bronșita cronică obstructivă; relativ caracteristice pentru emfizem sunt:

- hipertransparența pulmonară și silueta cardiacă mică;
- diafragme aplatizate cu mișcări respiratorii extrem de reduse; curbura diafragmului drept este mai mică de 1,5 cm și se situează sub nivelul coastei VII, anterior, în inspir;
- lărgirea spațiului retrosternal mai mult de 3 cm;
- diminuarea opacităților vasculare (desenului vascular) în periferia plămânilor, în timp ce în regiunea hilurilor, vasele pulmonare par mărite;
- leziuni buloase și arii hiperlucente (avascular) în special la periferia și la bazele pulmonare.

Ultimele 3 modificări se corelează bine anatomic cu leziunile de emfizem panacinar.

Confirmarea radiologică a emfizemului se poate face prin examenul tomografic computerizat al plămânului.

**Modificările electrocardiografice** constau în: voltajul crescut al undelor P ( $>2,5$  mm) în derivațiile inferioare (II, III, AVF), voltajul scăzut al QRS, verticalizarea QRS.

**Diagnosticul diferențial.** Se face în afecțiunile pulmonare cronice care se însoțesc de un sindrom de hiperinflație pulmonară.



1. În bronșita cronică obstructivă, deși se pot găsi semne de emfizem, predomină sindromul bronșitic, iar capacitatea de difuziune este normală.

2. Astmul bronșic cronic sever, cu hiperinflație pulmonară („plămân blocat“) poate sugera emfizemul boală; istoricul, efectul favorabil al corticoterapiei sau al altei medicații antiastmatice, variațiile mai mari ale VEMS-ului, coeficientul de transfer normal sunt argumente pentru astmul bronșic.

3. Emfizemul senil mimează emfizemul obstructiv datorită hipersonorității pulmonare, care este frecventă la oamenii în vârstă, cu țesut subcutanat mult diminuat și cifoză dorsală accentuată. Căile respiratorii intrapulmonare sunt însă libere, iar VEMS-ul nu scade sub 2-2,5 1%. Emfizemul senil este de obicei asimptomatic sau pacienții au numai fatigabilitate și scădere ponderală.

4. Alte stări anatomice pulmonare particulare, ca, de exemplu, emfizemul compensator (după lobectomie) sau emfizemul interstițial (pătrunderea acută de aer în pereții alveolari și tecile vasculare) apar în cursul altor boli pulmonare și nu se pot confunda cu emfizemul pulmonar obstructiv.

5. *Emfizemul panacinar bulos* trebuie deosebit de alte stări patologice în care apare „bula“, definită radiologic ca spațiu aerian intrapulmonar cu pereți subțiri și cu diametru >1 cm. Ea poate apărea și într-un plămân fără BC sau EP sau în orice proces difuz sau localizat care duce la obstrucție de căi aeriene intrapulmonare.

Asocierea uneia sau a mai multor bule cu dispnee impune aprecierea contribuției acestui spațiu aerian la producerea dispneei. Acest lucru se face prin evaluare cu ajutorul CT și al scintigrafiei de ventilație/perfuzie.

6. *Sindromul Macleod (Swyer-James)* sau „plămânul hiperlucent unilateral“ trebuie deosebit de emfizemul asimetric sau emfizemul compensator. El este rezultatul unei bronșiolite severe unilaterale, survenite în copilărie, urmată de dezvoltare pulmonară unilaterală deficitară. Ca urmare, sindromul obstructiv de căi aeriene intrapulmonare și hiperinflație sunt unilaterale, iar arterele pulmonare centrale și medii au diametre mai mici. Radiologic un plămân este hipertransparent și volumul plămânului afectat nu scade în expir.

Diagnosticul se confirmă scintigrafic și funcțional (curbă flux-volum cu două „compartimente“).

## BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

**Diagnostic pozitiv.** De cele mai multe ori tabloul clinic al BPCO debutează după 40 ani, cu toate că este probabil ca bronșita cronică simplă și sindromul obstructiv latent în căile aeriene mici să se instaleze mai devreme. Bolnavii acuză tuse și expectorație mucoasă sau mucopurulentă și dispnee progresivă. Tusea și expectorația pot fi agravate de infecții respiratorii superioare, expunere la iritanți atmosferici sau condiții poluante. Dispneea, inițial minimă sau numai de efort, tinde să crească progresiv. Pot apărea și perioade bronhospastice. VEMS-ul, urmărit pe spirometrii seriate, scade în medie cu 40-80 ml pe an.

Gradarea dispneei se face în 4 trepte, care corespund la o anumită scădere a VEMS și la o speranță de viață din ce în ce mai mică:

- dispneea de gradul I apare la eforturi mari (valoarea VEMS în jur de 2 l);

- dispneea de gradul II apare în cursul activităților curente; VEMS-ul este de aproximativ 1,2-1,5 l, iar speranța de viață este în medie de 10 ani;

- dispneea de gradul III este percepută la eforturi mici (spălat, îmbrăcat, în timpul mesei); VEMS este de aproximativ 1 l, iar speranța de viață este de 4 ani;

- dispneea de gradul IV este o dispnee de repaus, cu VEMS-ul scăzut către 0,5-0,75 l, speranța de viață este de 2 ani.

Vârsta medie la care bolnavul cu BPCO se situează într-un anumit grad de dispnee, depinde de rata anuală a scăderii VEMS-ului. Dacă această rată se situează în jurul cifrei de 40-50 ml/an, valoarea de 1000 ml a VEMS-ului este atinsă la 60-65 ani, pe când o rată a scăderii de câte 75 ml/an face ca bolnavul respectiv să sufere de dispnee de gradul III-IV în jurul vârstei de 55 ani. La unii bolnavi scăderea anuală a VEMS este mai greu de apreciat datorită variațiilor mari ale acestuia de la un puseu bronșitic la altul și de la un an la altul. Boala fiind progresivă, obstrucția căilor aeriene se agravează inexorabil, iar rata scăderii VEMS-ului și deci speranța de viață (evaluarea prognostică) pot fi apreciate după o supraveghere a bolnavului, etalată pe o perioadă de 5 ani.

Complicațiile principale ale BPCO ca insuficiența respiratorie, hipertensiunea pulmonară și cordul pulmonar, apar de obicei după vârsta de 55-60 ani și se asociază cu dispnee de gradul III-IV și VEMS de 0,5-1 l.

Se descriu clasic 2 tipuri (forme) clinice de BPCO în funcție de predominanța sindromului bronșitic sau a dispneei (emfizemului) și de particularitățile și complicațiile asociate (tipul de IR și prezența cordului pulmonar cu insuficiență cardiacă dreptă). Aceste forme clinice au fost denumite:

1. *Bronhopneumopatia cronică obstructivă cu predominanța bronșitei*; bolnavii „blue bloaters” (cianozați, buhăiți); tipul BB sau B. A fost descris de Dornmhorst în Anglia (1955).

2. *Bronhopneumopatia cronică obstructivă cu predominanța emfizemului*; bolnavii „pink puffers” (dispneicii roz); tipul PP sau A. A fost descris de Richards în SUA (1960).

Majoritatea bolnavilor cu BPCO (aprox. 2/3) au caracteristici mixte (tip A combinat cu tip B); numai 1/3 din bolnavii cu BPCO pot fi încadrați în cele 2 tipuri extreme.

Deosebiriile dintre cele 2 forme clinice extreme sunt prezentate în tabelele I, II, III.

**Diagnosticul diferențial al BPCO.** Diagnosticul diferențial al BPCO, ca și al bronșitei cronice obstructive, se face cu câteva boli pulmonare cronice, în principal pe baza datelor de istoric, examen clinic și explorare funcțională respiratorie.

1. Astmul bronșic „ascuns” sau astmul vechi, infectat, îmbracă uneori tablou clinic de BPCO.

În astmul bronșic istoricul de dispnee este mai scurt și dispneea apare în accese (uneori greu de definit). Se pot asocia semne de atopie, rinită vasomotorie, eozinofile în sânge și spută, IgE seric crescut sau polipi nazali. Variațiile VEMS-ului depășesc 20% în plus sau în minus față de valoarea normală prezisă, atât circadian cât și în cursul perioadei cu dispnee. După administrarea unui bronhodilatator (unică sau timp de 3 săptămâni), ameliorările certe, clinică și ventilatorie (CV și VEMS), sunt mai frecvente în astmul bronșic cronic decât în BPCO. Coeficientul de transfer este normal în astmul bronșic.

TABELUL I

**Semne clinice și de laborator**

<i>Tipul emfizematos (A)</i>	<i>Tipul bronșitic (B)</i>
- istoric de dispnee	- istoric de bronșită
- de obicei nu relatează despre prezența flebotomiilor, edemelor și a cianozei în antecedente	- episoade frecvente de cianoză și insuficiență ficiență cardiacă dreaptă; unor pacienți li s-au făcut sângerări terapeutice
- scădere ponderală	- aparent bine nutrit
- dispnee intensă de gr. III-IV (hiperventilație)	- dispnee moderată sau absentă, de multe ori hipoventilație
- torace dilatat, hipersonor, murmur vezicular diminuat	- torace normale - raluri bronșice frecvente - sonoritate normală sau puțin crescută
- siluetă cardiacă normală și semne Rx de emfizem panacinar	- siluetă cardiacă mărită spre dreapta, hiluri mărite prin hipertensiunea pulmonară; eventual desen peribronhovascular accentuat bazal
- absența cianozei	- cianoză de tip central cu extremități calde
- de obicei lipsesc semnele de insuficiență cardiacă dreaptă; ele apar cel mult în ultimul an de viață	- episoade frecvente de insuficiență cardiacă
- hematocrit < 55%	- hematocrit > 60%
- PaO <sub>2</sub> puțin scăzută	- PaO <sub>2</sub> mult scăzută (sub 50-60 mmHg)
- Normo- sau hipocapnie	- Hipercapnie (PaCO <sub>2</sub> > 60-65 mmHg)

TABELUL II

**Mecanisme fiziopatologice**

<i>Tipul A</i>	<i>Tipul B</i>
- Ventilație crescută Tahipnee	- Ventilația totală diminuată
- Oboseala mușchilor respiratori	- Ventilația totală diminuată
- Explicația dispneei: reflexe de presiune tip Hering-Breuer sunt exagerate: stimulul care declanșează expirul apare mai repede decât la normal și la tipul B	- Răspuns ventilator mic sau absent la hipoxemie sau hipercapnie (bolnavii „nu vor să respire“

TABELUL II (continuare)

- Pierderi mari de capilare pulmonare, diminuarea difuziunii alveolocapilare, cord pulmonar tardiv sau absent	- Tulburare de ventilație/perfuzie, hipoxie alveolară, vasoconstricție arteriolară (reflex von Euler), hipertensiune pulmonară, cord pulmonar instalat mai repede
---	---

TABELUL III

## Diferențe anatomice

Tipul A	Tipul B
- Predominanță emfizemului panacinar față de leziunile de bronșită Localizarea dominantă bazală a emfizemului	- Predominanță leziunilor de bronșită obstructivă, inclusiv în căile aeriene mici și a leziunilor de emfizem centrolobular localizate mai ales apical
- Predomină arteriolele fără strat muscular (cu diametrul 20-40 $\mu\text{m}$ )	- Predomină arteriolele musculare (40-100 $\mu\text{m}$ ), iar stratul muscular este hipertrofiat (arteriopatie pulmonară hipoxică)

2. Fibroza chistică trebuie bănuită la un copil sau adult tânăr care face un sindrom clinic asemănător BPCO cu predominantă bronșitică.

Diagnosticul se pune prin testul sudorii: iontoforeza cantitativă la pilocarpină decelează o concentrație crescută de  $\text{Cl}^-$  și  $\text{Na}^+$  în sudoare: valori  $>60 \text{ mEq/l}$  la copii și  $>80 \text{ mEq/l}$  la adulți. Normal, concentrația  $\text{Cl}^-$  în sudoare este  $<30 \text{ mEq/l}$  și a  $\text{Na}^+$  este cuprinsă între 16-46 mEq/l. Este descrisă o variantă monosimptomatică de fibroză chistică: bronșita cronică cu pseudomonas, asociată cu o concentrație de  $\text{Cl}^-$  în sudoare de 50-60 mEq/l.

3. Emfizemul panacinar sever tip ZZ (2% din BPCO) se caracterizează prin prezența unui sindrom emfizematos sever sub 30 ani la un bolnav cu  $\alpha_1$  antitripsină absentă sau mult scăzută și eventual ciroză hepatică.

4. Sindroamele cu „cili immobili sau diskinetici” se caracterizează prin precocitatea tabloului clinic de bronșită și asocierea cu sinuzita cronică și bronșiectazii.

Diskinezia ciliară primitivă se întâlnește la 11% din copiii cu boli respiratorii obstructive cronice. Acest defect anulează practic *clearance*-ul mucociliar în căile respiratorii mici. Bolnavii au o durată de viață mult mai lungă decât a pacienților cu fibroză chistică; ei ajung la vârsta de 60 ani cu un tablou clinic de BPCO și insuficiență respiratorie cronică. Diagnosticul se pune prin determinarea *clearance*-ului mucociliar cu bronhografia cu  $^{99}\text{Tc}$  – albumină, prin studiul cililor (motilitate, ultrastructură) obținuți prin biopsie nazală sau bronșică sau prin măsurarea timpului de *clearance* nazal, cu zaharină instilată în cornetul nazal inferior.

5. Prezența unei policitemii asociate sau nu cu cord pulmonar, în de acord cu valorile spirometrice (VEMS) și cu presiunea parțială a gazelor sanguine care sunt normale, impune excluderea hipoxemiei produse prin hipoventilație și/sau un sindrom de apnee de tip obstructiv ce survin în timpul somnului (noaptea).

Aceste modificări se pot asocia cu o BPCO sau pot exista în afara acesteia. În astfel de situații se impune uneori diagnostic diferențial cu:

- sindromul de apnee în somn la obezi, alcoolici, marii sforăitori;
- sindromul Pickwick, care constă în obezitate și hipoventilație alveolară, hipersomnie, apetit excesiv, respirație periodică, policitemie, în absența unor semne clinice și ventilatorii de tip BPCO sau emfizem;
- afecțiunile cutiei toracice și unele boli neuromusculare;
- sindromul apneii centrale din unele boli neurologice (sindromul Ondine).

6. *Anomaliile congenitale ale cartilajului și țesutului conjunctiv* din structura traheei și bronșiilor (traheobronhomegalie și sindrom Williams-Campbell) pot duce la sindrom obstructiv cu wheezing și dispnee în copilărie. Diagnosticul este radiologic și bronhografic.

7. *Displazia bronhopulmonară* care poate apărea la copiii cu naștere prematură sau ventilați mecanic pentru detresă respiratorie se manifestă cu sindrom obstructiv bronșic cronic, cu debut precoce agravat de fumat la adolescență și la adultul tânăr.

## PROGNOSTICUL BRONȘITEI CRONICE, EMFIZEMULUI ȘI BPCO

Prognosticul este variabil, în raport cu forma clinică, etapa evolutivă și existența complicațiilor.

El se apreciază după criterii clinice, gradul de scădere a VEMS-ului și felul complicațiilor.

*Semnele clinice* de prognostic sever sunt: respiratorii, cardiovasculare și neuropsihice.

Dintre semnele respiratorii de obstrucție severă, mai importante sunt:

- tahipneea cu expir prelungit, cu buzele protruzionate;
- contracția excesivă a mușchilor respiratori accesorii (sternocleidomastoidieni, scaleni, trapez);
- diafragme coborâte, imobile;
- diminuarea până la dispariție a zgomotelor respiratorii, wheezing în inspir și expir, de intensitate scăzută;
- cianoză în repaus.

Semnele cardiovasculare sunt:

- tahicardie, alte aritmii cardiace;
- hipertensiune arterială, la un bolnav nehipertensiv;
- pulsul paradoxal;
- modificările ECG de hipertrofie ventriculară dreaptă.

Semnele neuropsihice, expresia unei suferințe cerebrale prin insuficiență respiratorie, pot de asemenea fi elementele unui prognostic sever: somnolență, apatie, confuzie.

*Modificările ventilatorii* care indică un pronostic prost sunt: VEMS-ul  $\leq 1$  l și o durată de eliminare a capacității vitale forțate mai mare de 5 se-

cunde. De obicei, dispneea de efort se corelează cu un VEMS scăzut sub 50% din valoarea normală, iar dispneea de decubit cu un VEMS < 25% din normal. Cordul pulmonar se corelează cu un VEMS < 25% din normal în forma de BPCO cu predominanța emfizemului, dar poate apărea și la valori ale VEMS-ului cuprinse între 25-50% din normal în forma cu predominanța bronșitei.

O valoare a indicelui Tiffneau sub 60% este semn de prognostic sever. De asemenea *complicațiile* (insuficiența respiratorie, hipertensiunea pulmonară și cordul pulmonar) sunt semne de prognostic prost.

Supraviețuirea în BPCO este apreciată la 5-13 ani din momentul diagnosticului. După primul episod de insuficiență respiratorie severă mor 60% din bolnavi în următorii 2 ani. Asocierea cordului pulmonar duce la o mortalitate de 50% în 5 ani la bolnavii cu repetate decompensări drepte.

Datorită identificării indicatorilor prognostici în BPCO și dovedirii valorii lor în aprecierea unei evoluții nefavorabile, este bine ca bolnavii cu BPCO să fie examinați clinic la 1-3 luni, controlându-se periodic sau în cursul exacerbărilor acute modificările radiologice cardiopulmonare, aspectul electrocardiogramei și dozările gazelor sanguine.

Agravarea (acutizarea) BPCO are următoarele cauze:

1. *Infecțiile acute respiratorii* se recunosc datorită apariției subfebrei sau febrei, purulenței sputei, infiltratelor noi radiologice, asociate unei agravări a dispneei cu sau fără wheezing. Tratamentul implică antibioticul și bronhodilatatoarele potrivite și chiar corticoterapie.

2. *Pneumotoraxul spontan* la bătrâni.

3. *Emboliile pulmonare* rămân frecvent nediagnosticate la bolnavii cu BPCO. Scintigrama pulmonară de perfuzie și ventilație arată defecte de perfuzie în ariile pulmonare, încă ventilate.

4. *Insuficiența ventriculară stângă* poate constitui o cauză de agravare a dispneei la bolnavii cu BPCO, fumători (coincidența BPCO cu ateroscleroza coronariană), cu hipoxemie severă sau hipertrofie mare a septului inter-ventricular.

## TRATAMENTUL BRONȘITEI CRONICE, EMFIZEMULUI ȘI BPCO

**Profilaxia** acestor boli se adresează factorilor etiologici: fumatul, poluarea atmosferică, unele ocupații, unii factori transmisibili ereditar (deficitul în proteazo-inhibitori, hiperreactivitate bronșică), infecțiile bronhopulmonare etc. Dintre acestea, fumatul este factorul etiologic cel mai frecvent pentru aceste boli.

Toate persoanele expuse la unul sau la mai mulți factori etiologici au risc crescut și trebuie evaluate prin spirometrie. Demonstrarea unei rate anuale de scădere a VEMS-ului > 30 ml identifică indivizi cu risc crescut pentru a face BC, EP, BPCO. La aceste persoane următoarele măsuri profilactice sunt utile: întreruperea fumatului, diminuarea expunerii la alți iritanți bronșici

profesionali și de mediu, tratamentul corect al infecțiilor acute bronșice, al focarelor de infecție situate la nivelul căilor aeriene extratoracice, al refluxului gastroesofagian, sfatul genetic.

La bolnavi cu BC, EP și BPCO tratamentul vizează următoarele obiective: reducerea iritației bronșice și a cantității de mucus bronșic, tratamentul infecțiilor acute bronșice, creșterea eliminării secrețiilor bronșice, tratamentul bronhodilatator. La mijloacele terapeutice care vizează aceste obiective se adaugă și alte măsuri de tratament care se adresează unor situații clinice particulare: corticoterapia, oxigenoterapia prelungită, terapia fizicală și terapia complicațiilor.

**A. Reducerea iritației bronșice și a cantității de mucus.**

1. Întreruperea fumatului este utilă la orice vârstă; prin această măsură producția de mucus și rata de scădere a VEMS-ului se micșorează. Sevrajul tabagic se poate ușura utilizând gumă de mestecat cu nicotină, plasturi cu nicotină sau cu clonidină. Sunt utile materialele educative, elaborarea unor programe specifice contra fumatului, chiar hipnoza. Întreruperea fumatului, chiar la o vârstă mai înaintată (60-65 ani), este un mijloc terapeutic profilactic și curativ fundamental în BPCO.

2. Eliminarea din mediu a factorilor poluanți: în special a prafului și a diversilor aerosoli (insecticide, deodoranți, spray-uri pentru păr etc.) diminuează de asemenea iritația bronșică și poate întârzia progresia bolii.

3. Profilaxia infecțiilor virale și bacteriene este o măsură utilă, în special în bronșita obstructivă sau astmatiformă sau la persoanele cu complicații pulmonare sau cardiace repetate. Ea se realizează prin:

- vaccinarea anuală antigripală;
- vaccinarea antigripală din timpul epidemiilor sau tratament profilactic antiviral (amantadină);
- eventual vaccinare antipneumococică la 4-6 ani;
- tratamentul focarelor de infecții de la nivelul gurii și al căilor respiratorii extratoracice.

Amigdalectomia este necesară numai dacă focarul amigdalian este supurat sau infecția repetată nu poate fi controlată cu antibiotice. Uneori, după o amigdalectomie intempestivă se poate agrava sindromul obstructiv sau declanșa un atac de astm bronșic.

**4. Tratamentul refluxului gastroesofagian**

**B. Tratamentul infecțiilor acute bronșice virale și bacteriene.**

Indiferent de tipul bronșitei (recurent purulentă, obstructivă etc.) și de asocierea lor cu EP, bronșitele acute la acești bolnavi sunt cauzate de obicei de *Haemophilus influenzae*, *branhamella catarrhalis*, pneumococ, *mycoplasma pneumoniae* și rinovirusuri și trebuie tratate prompt și cât mai eficient.

Tratamentul bronșitelor acute virale se face prin măsuri generale și prin măsuri specifice (vezi capitolul „Traheobronșitele acute”). Deoarece o bronșită acută virală se complică frecvent cu una bacteriană este indicată administrarea unui antibiotic antibacterian de la primele semne de infecție acută de căi respiratorii superioare.

Tratamentul bronșitei acute bacteriene la acești bolnavi se face cu antibiotice active pe germenii găsiți mai frecvent în suprainfecțiile bacteriene: Ampicilină, Amoxicilină, Eritromicină, Tetraciclină sau Doxiciclină, Biseptol. Tratamentul trebuie început odată cu primele semne de infecție acută respiratorie de căi aeriene superioare sau de bronșită, deoarece numai un tratament precoce scurtează durata puseului bronșitic acut. Administrarea antibioticului durează 7-10 zile. Ca antibiotice de rezervă se folosesc aminoglicozidele (gentamicină), cefalosporinele sau cloramfenicolul.

Prescrierea antibioticelor conform antibiogramei efectuată pe culturi de spută este rezervată, de obicei, unor situații speciale: pneumonie asociată unei suprainfecții bronșice; ineficiența tratamentului efectuat empiric, la bolnavii recent spitalizați tratați cu antibiotice sau care au fost îngrijiți în servicii de terapie intensivă respiratorie; la bolnavii imunodeprimați și la cei deprimați imunologic (boli maligne, tratament cu doze de Prednison mai mari decât 40 mg/24 ore). Pacienții cu fibroză chistică fac bronșite sau pneumonii cu pseudomonas, hemophilus sau stafilococ auriu, ceea ce impune o antibioterapie adecvată. Deoarece în fibroza chistică, stafilococul auriu poate să nu crească în culturile sputei datorită competiției cu pseudomonas, antibioterapia trebuind să vizeze ambele microorganisme în același timp. Exacerbarile ușoare pot fi tratate cu terapie orală sau în aerosoli.

**C. Creșterea eliminării secrețiilor bronșice.** Acest obiectiv trebuie urmărit în toate tipurile de boală și poate fi singurul tratament în bronșita simplă.

Se obține cu:

- hidratare corectă, de obicei per os;
- aerosoli cu apă distilată și ser fiziologic (beneficiu îndoielnic);
- mucoliticele ameliorează *clearance*-ul sputei, rup dopurile de mucus și reduc disconfortul toracic produs de tuse: acetil cisteina în aerosoli și per os, brofimenul sau bromhexinul în picături sau tablete, soluție de bicarbonat de sodiu în inhalatii;
- expectorantele orale: glicerolguaiacolat sau guaiafenezină (trecid soluție sau tablete) și soluția de iodură de potasiu (IK 10 g, apă 250 g, sirop 50 g, 3-4 linguri pe zi sau IK sol. saturată 10 pic. x 3 ori pe zi) au efecte variabile, unele sunt scumpe (glicerolguaiacolatul), iar altele toxice (soluția saturată de iodură de potasiu);
- igiena și fizioterapia bronșică se realizează prin drenaj postural (dacă bolnavul elimină mai mult de 30 ml spută pe zi) sau tapotaj toracic dacă tusea e neproductivă; de asemenea bolnavul trebuie învățat să tușească eficient;
- în fibroza chistică se reușește fluidificarea secrețiilor bronșice cu ajutorul DN-azei sintetice, dar costul acestui tratament este mare.

**D. Tratamentul bronhodilatator** utilizează 3 categorii de medicamente: simpaticomimetice, derivați de teofilină și anticolinergice. Tratamentul se adresează sindromului obstructiv cronic din bronșita cronică obstructivă și bronșita astmatiformă. El trebuie individualizat atât în ceea ce privește medi-



camentul sau asocierile medicamentoase folosite cât și în ceea ce privește doza sau calea de administrare. De foarte multe ori absența răspunsului bronhodilatator la o doză unică de drog simpaticomimetic sau anticolinergic nu exclude ameliorarea sindromului obstructiv după o perioadă de 2-3 săptămâni de administrare a aceluiași medicament.

*Medicația simpaticomimetică* utilizează stimulatoare de receptori  $\beta_2$  de generația a 2-a (albuterol, fenoterol) sau de primă generație (metaproterenol, orciprenalină, terbutalină etc.).

- Albuterolul (Salbutamol, Ventolin, Sultanol) se administrează în inhalatii (0,1 mg/puf la 4-6 ore) sau în tablete (2 mg x 3-4 ori/zi).

- Fenoterolul (Berotec) se aplică inhalator (0,2 mg/puf x 4-6 ori/zi).

- Metaproterenolul (Alupentul), Orciprenalina (Astmopent), Terbutalină (Bricanil), izoetharină, pirbuterolul și bitolterolul pot fi folosite pe cale inhalatorie, 4-6 administrări pe zi.

Se preferă administrarea inhalatorie, cu o tehnică adecvată. Introducerea unor dispozitive de dirijare a aerosolilor („spacer”) cuplată pe inspirul bolnavului a ameliorat eficiența acestei medicații.

Efectele secundare ale simpaticomimeticelor rămân importante la acești bolnavi (hipotasemie, aritmii cardiace, tahifilaxie), astfel încât în numeroase cazuri este necesară o terapie alternativă.

*Medicația anticolinergică*, prin efectul său bronhodilatator și de reducere a secreției mucoase, tinde să treacă în prezent ca medicație de primă treaptă în tratamentul sindromului obstructiv din BC și BPCO. Se preferă bromura de ipratropium (Atrovent) cu efecte secundare minime și bine suportată de bolnavii cu cord pulmonar sau cardiopatie ischemică. Doza este 0,18 mg/puf, 2 pufuri x 4 ori/zi.

*Derivații de teofilină*. Se administrează de obicei asociați cu simpaticomimetice sau cu anticolinergice sub 2 forme: intravenos și per os. Concentrația plasmatică eficientă de 8-12  $\mu\text{g/ml}$  se atinge după doze variabile, strict individualizate.

Preparatul i.v. (miofilin 0,240 g pe fiolă) se prescrie la bolnavii cu sindrom obstructiv sever. Doza de încărcare este de 5-6 mg/kgcorp – dacă bolnavul nu a mai primit anterior teofilină sau de 2,5 mg/kg dacă bolnavul a mai luat teofilină recent – și se administrează i.v. lent în 30 minute. În continuare doza de întreținere este de 0,4 mg/kg/oră pentru pacientul cu BPCO și de 0,2 mg/kg/oră, în cazul asocierii insuficienței cardiace sau pneumoniei.

Per os se pot administra preparate cu resorbție rapidă (miofilin, eufilin) sau lentă (teofilină retard) în doze zilnice inițial de 300-400 mg pe zi, crescându-se cu 100 mg pe zi la 3 zile până la o doză maximă de 10 mg/kgcorp/24 ore. Preparatele retard asigură bolnavului o protecție mai bună pe perioada somnului de noapte.

Ameliorarea după bronhodilatatoare se apreciază clinic (reducerea dispneei, ameliorarea expirului și diminuarea numărului ralurilor sibilante) și prin măsurarea VEMS-ului și a capacității vitale care cresc.

**E. Corticoterapia.** Corticoterapia se adresează numai unei părți din bolnavi. Este vorba de bolnavii cu bronșită cronică obstructivă, bronșită cronică astmatiformă și cu BPCO, care au sindrom obstructiv sever și insuficiență respiratorie cu sau fără cord pulmonar decompensat. Evoluția EP este practic puțin influențată de corticoterapie.

Corticoterapia are următoarele indicații în B, EP, BPCO.

1. Răspuns parțial sau nesatisfăcător la tratamentul bronhodilatator.
2. VEMS sub 1 l/sec. și indicele Tiffneau sub 60% din valoarea prezisă.
3. Insuficiența respiratorie severă.

În primele două eventualități se administrează prednison 40 mg/24 ore, timp de 2-4 săptămâni. Ameliorarea VEMS-ului cu >15% presupune un test terapeutic favorabil și impune continuarea prednisonului, cu scăderea lentă a dozelor zilnice (1/2-1 tb. la 7-15 zile) până la doza minimă eficientă. Dacă doza de întreținere este mai mare de 10-15 mg/zi se impune înlocuirea prednisonului, cel puțin a cantității zilnice care depășește 10 mg, cu corticoterapie topică în aerosoli: Beclomethazone (Becotide) sau Dexamethazon nicotinat (Auxilison) (vezi „Tratamentul astmului bronșic”). Unii pneumologi recomandă un tratament de lungă durată cu corticoizi în doze zilnice mici pentru a întârzia declinul VEMS-ului.

Corticoizii i.v. sunt rezervați tratamentului insuficienței respiratorii cu hipoxemie severă și hipercapnie. Se administrează hemisuccinat de hidrocortizon 500-1000 mg/24 ore sau metilprednisolon 0,5 mg/kg corp la 6 ore timp de 3 zile.

Corticoterapia se poate asocia la tratamentul bronhodilatator.

#### **F. Alte mijloace de tratament**

1. *Oxygenoterapie prelungită* (18 ore/zi, continuu) este indicată când  $PaO_2 \leq 55$  mmHg și  $SaO_2 \leq 80\%$  în repaus, la efort sau în timpul somnului sau când se găsesc semne de hipertensiune pulmonară, cord pulmonar sau tulburări neuropsihice secundare insuficienței respiratorii. Oxigenul se administrează în concentrație de 24-28% și cu un debit de 1-2 litri/min.

Oxygenoterapia continuă nu este eficientă la bolnavii care continuă să fumeze (poliglobulia nu scade, iar concentrația de COHb >3%).

2. Este necesar *tratamentul specific al complicațiilor bronșice și EP: infecții respiratorii, hipertensiune arterială pulmonară și CP cronic.*

3. *Terapia fizică, gimnastica medicală, reabilitarea psihosocială și terapia ocupațională* sunt aspecte care ameliorează toleranța la efort și psihică a bolii și calitatea vieții acestor bolnavi.

4. *Alimentația* trebuie să fie echilibrată, să ofere o rație calorică adecvată greutateii și fără exces de carbohidrați (producție crescută de  $CO_2$ ).

În general bolnavii cu BPCO au o greutate corporală <90% din greutatea ideală. Astfel, 25% din bolnavii cu BPCO și 50% din bolnavii cu BPCO spitalizați au o stare de nutriție proastă.

Aceasta se asociază cu o funcție redusă a mușchilor respiratori și o mortalitate crescută.

5. În deficitul de  $\alpha_1$  antitripsină (emfizemul panacinar sever) se administrează săptămânal sau lunar  $\alpha_1$  antitripsină i.v. sau în aerosoli.

În *fibroza chistică*  $\alpha_1$  antitripsină se administrează în aerosoli în puseele acute de infecție bronhopulmonară.

În ultimii ani s-au elaborat preparate care conțin inhibitorul epitelial bronșic al proteazelor leucocitare, obținut printr-o tehnică recombinantă.

6. În ultimii 10-15 ani se practică *transplantul unui singur plămân* sau a doi plămâni pentru emfizemul și BPCO avansate (VEMS < 20% din valorile prescrise, hipoxemie cronică cu oxigenoterapie continuă și/sau hipercapnie, hipertensiune arterială pulmonară). Statisticile arată că aceste 2 boli constituie aproximativ 40% din indicațiile transplantului pulmonar și că supraviețuirea bolnavului este de aproximativ 60% după 3 ani și în unele centre de 75-80%. Supraviețuirea bolnavului cu emfizem și BPCO după transplantul pulmonar are o durată mai lungă decât a bolnavilor cu hipertensiune pulmonară primitivă sau fibroză pulmonară interstițială.

#### 7. Alte terapii.

Folosirea Ibuprofenului ca terapie antiinflamatorie în *fibroza chistică*, în scopul încetinirii progresiei bolii, este consemnată în unele studii, iar terapia genică în această boală nu este încă o opțiune realistă.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- \*\*\* American Thoracic Society – Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am.J.Resp.Crit.Care Med.*, 1995, 152, 78-121.
- CALLAHAN C. et al. – Oral corticosteroids therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis, *Ann.Intern.Med.*, 1991, 114, 216-223.
- HONIG E.G. et al. – Chronic bronchitis, Emphysema and airways obstruction În „Harrison's Principles of Internal Medicine“, Ed. By Fauci AS et al, 14th Edition, Mc Graw-Hill, 1998.
- JANSEN H.M. et al. – Predisposing conditions to bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease, *Am.J.Resp.Crit. Care Med.*, 1995, 151, 2073-2081.
- KIM W.D. et al. – Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphologic and functional entities, *Am.Rev.Respir.Dis.*, 1991, 144, 1385-1390.
- O'DONOHUE W.J.Jr. – Home oxygen therapy, *Med.Clin.North Am.*, 1996, 80, 611-622.
- OSWALDO-MAMMOSER H. et al. – Prognostic factors in COPD patients receiving long – term oxygen therapy, *Chest*, 1995, 107, 1193-1199.
- SILVERMAN E.K. et al. – Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease, *Med.Clin.North.Am.*, 1996, 80, 501-522.
- ZIMENT I. – Pharmacological therapy of obstructive airway disease, *Clin.Chest.Med.*, 1990, 11, 461-486.



## CAPITOLUL III

# PNEUMONIILE

Prof. Dr. L. GHERASIM

Generalități .....	48	Tablou clinic .....	79
Clasificarea pneumoniilor .....	48	Diagnostic .....	79
Patogenie .....	51	Tratament .....	80
Pneumonii bacteriene .....	56	Pneumonia cu Legionella pneumo-	
Pneumonia pneumococică .....	56	phila .....	80
Etiopatogenie .....	56	Etiologie .....	80
Morfopatologie .....	57	Tablou clinic .....	81
Tablou clinic .....	59	Diagnostic .....	82
Explorarea paraclinică .....	60	Tratament .....	82
Diagnostic .....	61	Pneumonii cu germeni anaerobi .....	83
Evoluție. Complicații .....	62	Etiologie .....	84
Tratament .....	66	Tablou clinic .....	84
Pneumonia stafilococică .....	69	Diagnostic .....	85
Etiologie .....	69	Tratament .....	86
Patogenie .....	69	Pneumonii în infecții virale .....	87
Morfopatologie .....	70	Varicela .....	88
Tablou clinic .....	70	Rujeola .....	89
Diagnostic .....	71	Pneumonia din gripă .....	89
Evoluție. Complicații .....	72	Etiopatogenie .....	90
Tratament .....	72	Pneumonia virală primară .....	91
Pneumonii cu germeni gramnegativi	73	Pneumonia bacteriană secundară	92
Generalități .....	73	Pneumonia mixtă virală și bacte-	
Pneumonia cu Klebsiella pneumo-		riană .....	93
niae .....	75	Pneumonia în infecții cu Chlamidii	94
Etiologie .....	75	Etiologie. Patogenie .....	94
Morfopatologie .....	76	Morfopatologie .....	95
Tablou clinic .....	76	Tablou clinic .....	95
Diagnostic .....	76	Explorări paraclinice .....	95
Evoluție .....	76	Evoluție. Complicații .....	96
Complicații .....	77	Tratament .....	96
Tratament .....	77	Febra Q .....	96
Pneumonia cu Haemophilus influen-		Etiologie. Patogenie .....	96
zae .....	78	Tablou clinic .....	97
Tablou clinic .....	78	Complicații .....	98
Diagnostic .....	78	Tratament .....	98
Tratament .....	78	Pneumonia cu Mycoplasma pneumo-	
Pneumonia cu Pseudomonas aerugi-		niae .....	98
nosa .....	78	Etiologie. Patogenie .....	99
Patogenie .....	79	Tablou clinic .....	100
Morfopatologie .....	79	Examenul radiologic .....	100

Evoluție. Complicații .....	101	Examenul radiologic .....	112
Tratament .....	102	Diagnostic .....	112
Pneumonii nosocomiale .....	102	Tratament .....	113
Epidemiologie .....	102	Prevenirea .....	114
Etiologie. Patogenie .....	103	Determinări pulmonare în infecția	
Diagnostic .....	105	cu virus citomegalic .....	114
Tratament .....	106	Pneumonia cu VCM .....	114
Pneumonii în condiții de imunitate		Examenul radiologic .....	115
compromisă .....	109	Diagnostic .....	115
Pneumocystis carinii .....	111	Evoluție .....	116
Etiogenie. Patogenie .....	111	Tratament .....	116
Tablou clinic .....	112	Bibliografie selectivă .....	116

## GENERALITĂȚI

**Definiții.** Pneumoniile sunt boli pulmonare inflamatorii acute, de etiologie foarte diversă, infecțioasă și neinfecțioasă, caracterizate prin alveolită exsudativă și/sau infiltrat inflamator interstițial. Ele realizează, cel mai adesea un tablou clinico-radiologic de condensare pulmonară.

Când procesul inflamator, cu acumulare de exsudat fibrinocelular în alveolele pulmonare are localizare lobară sau segmentară se vorbește de *pneumonie lobară* (sau segmentară). *Bronhopneumonia*, termen mai ales clinic și radiologic, este o formă de pneumonie lobulară, în care procesul inflamator cuprinde de obicei mai mulți lobuli și bronșiolele aferente, procesul patologic evoluând în multiple focare diseminate, aflate în stadii diferite de evoluție. Uneori focarele bronhopneumonice pot conflua, realizând aspect „pseudolobar”. Termenul de *pneumonie interstițială* desemnează afecțiuni pulmonare acute în care leziunea inflamatorie este dispusă interstițial, peribronhovascular, fără excluderea unei participări alveolare. Din ce în ce mai folosit este termenul de *pneumonită*, care în sens larg are același înțeles cu termenul de pneumonie, fără ca el să precizeze tipul anatomic și topografia leziunilor.

## CLASIFICAREA PNEUMONIILOR

Se face în principal pe *criterii de etiologie*, întrucât etiologia este direct legată de modalitățile de terapie eficientă (tabelul I).

TABELUL I

### Clasificarea etiologică a pneumoniilor

#### Pneumonii bacteriene

*Streptococcus pneumoniae*

*Staphylococcus aureus*

*Streptococcus pyogenes*

*Klebsiella pneumoniae* (B. Friedlander)

Alți germeni gramnegativi: *Pseudomonas aeruginosa* (B. piocianic), *Escherichia coli*, *Proteus*, *Serratia*

TABELUL I (continuare)

---

*Haemophilus influenzae**Bacteroides fragilis* și alți germeni anaerobi*Legionella pneumophila**Mycobacterium*

Germeni care determină rar, în prezent, pneumonii:

*Bordetella pertussis**Salmonella typhi* și *para typhi**Brucella abortus* și *melitensis**Pasteurella pestis* și *Pasteurella tularensis**Bacillus anthracis***Pneumonii virale**

Virusuri gripale și paragripale

Varicela

Rujeola

Virusul sincițial respirator

Adenovirusuri

Enterovirusuri

Virusuri herpetice

Virusul citomegalic

Virusul Epstein-Barr

**Pneumonii determinate de Clamidii***Chlamidia psittaci**Chlamidia trachomatis***Pneumonii determinate de rickettsii***Coxiella burnetti* (febra Q)**Pneumonii determinate de mycoplasme***Mycoplasma pneumoniae* (agentul Eaton)**Pneumonii fungice***Actinomyces israeli* (actinomicoza)*Coccidioidomycosis* (coccidioidomicoza)*Aspergillus fumigatus* (aspergiloza)*Histoplasma capsulatum* (histoplasmoza)*Candida albicans* (candidoza)**Pneumonii determinate de protozoare***Pneumocystis carinii***Pneumonii neinfecțioase**

O parte din pneumoniile prin aspirație

Pneumonii toxice (gaze toxice, vapori nitroși, hidrocarburi volatile, compuși chimici ai unor metale)

Pneumonia lipoidică

Pneumonia prin iradiere

---

Definind pneumoniile într-o accepțiune largă, ele pot fi clasificate, sub raport etiologic, în 2 mari grupe: a) *pneumonii infecțioase*, de departe cele mai frecvente (bacterii, virusuri, mycoplasme, fungi etc.); b) *pneumonii neinfecțioase*, foarte rare, determinate de agenți chimici, fizici sau prin uleiuri aspirate.

Pneumoniile, indiferent de etiologia lor, sunt o cauză majoră de morbiditate, în teritoriu și în spital, pentru toate vârstele. Cu toate progresele făcute în terapia etiologică (antibioterapie) ele constituie și o cauză importantă de mortalitate la adulți și la vârstele extreme. În S.U.A., pneumoniile reprezintă a cincea cauză de mortalitate, cu aprox. 34/100 000 locuitori, pe când în Mexic mortalitatea este de 141/100 000 locuitori.

Deși există o diversitate etiologică foarte mare, totuși *pneumoniile bacteriene* par de departe cele mai numeroase, cel puțin în țara noastră, întrecând cu mult *pneumoniile virale*. Există însă diferențe nete de spectru etiologic, în raport cu zona geografică (în S.U.A. predomină pneumoniile virale sau atipice), dar și cu mediul în care a fost contractată infecția și pneumonia. Astfel, etiologia *pneumoniilor adultului contractate în afara mediului de spital (community acquired pneumonia)* este dominată de *S. pneumoniae*, dar cu o frecvență semnificativă sunt implicați și *Klebsiella*, *Stafilococul*, virusurile și *Mycoplasma*. Și pentru această categorie, datele statistice sunt extrem de dispersate, chiar în aceeași țară, dependent de perioada anuală când se efectuează studiul și de rigurozitatea metodelor folosite pentru identificarea etiologiei pneumoniei. Atrage atenția faptul, atât în statisticile din anii 1980, cât și în studii mai recente, că la aprox. 1/3 din pneumonii, nu pot fi identificați germeni patogeni cauzali, folosind metodele de laborator din spitale.

TABELUL II

**Prevalența microorganismelor care produc pneumonii câștigate în comunitate (contractate în afara spitalului) – după Blinkhorn R. J. Jr. (1998)**

Agent patogen	Procent cazuri % (mediu)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	39
<i>Haemophilus influenzae</i>	10
<i>Legionella</i> (specii)	5
Bacili aerobi gramnegativi	4
Virusuri, inclusiv v. influenza	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	3
Germeni necunoscuți	30

*Pneumoniile survenite în mediu de spital (pneumonii nosocomiale)* au un alt spectru etiologic, fiind determinate în principal de germeni gramnegativi (*Pseudomonas*, *Coli*, *Klebsiella*, *Proteus*), dar și de stafilococ, *Haemophilus*, germeni anaerobi, *Legionella* și virusuri (v. sincițial respirator, v. gripale etc.). Precizarea etiologiei pneumoniilor nosocomiale are o importanță extremă, dată fiind implicarea „tulpinilor de spital“, în general „selectate“ și rezistente, din ce în ce mai mult, la tratamentul antibiotic.

Studiul pneumoniilor nosocomiale a căpătat o importanță deosebită, atât datorită particularităților etiologice și de teren, cât și gravității și problemelor diagnostice și terapeutice pe care le ridică.

Pneumoniile la persoane cu imunitate deprimată, și în special în cazul infecției HIV, au un spectru etiologic particular. Cele mai frecvente pneumonii sunt produse de *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium tuberculosis*,



*S. pneumoniae* și *H. influenzae*. Alte etiologii posibile, dar mai rare, sunt virale, parazitare sau fungice.

## PATOGENIE

Germeii patogeni pot ajunge la nivelul plămânului pentru a produce pneumonii pe 4 căi: 1) aspirarea microorganismelor care colonizează orofaringele; 2) inhalarea aerosolilor infectanți; 3) diseminarea hematogenă de la o localizare extrapulmonară și 4) inoculare directă.

*Aspirarea microorganismelor care colonizează orofaringele* reprezintă mecanismul principal de producere a pneumoniilor. În cavitatea bucală se găsesc normal un număr mare de microorganisme, care colonizează și nasofaringele. Flora anaerobă (*Bacteroides* și *Fusobacterium*), predomină față de cea aerobă (în special streptococi), cu un raport de 10:1.

Secreția mucosală și competiția microbiană împiedică colonizarea florei; substanțele prezente în mucus și salivă sunt direct toxice față de microorganisme (ex. lizozime), reduc creșterea microbiană (ex. lactoferina) sau blochează aderența lor (ex. IgA).

Persoanele sănătoase, dar mai ales cele în condiții debilitante, au tranzitor germeii patogeni în nasofaringe sau orofaringe, care pot fi aspirați. Cei mai frecvenți patogeni întâlniți sunt *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. La persoanele cu gingivite, paradentoze și proteze dentare predomină patogenii pulmonari anaerobi (ex. *Fusobacterium nucleatum*, streptococi anaerobi). În condiții de boli severe (ex. neoplazii), diabet, alcoolism, spitalizări repetate, intubație traheală prelungită, sonde nasogastrice pentru aspirație sau alimentație etc. orofaringele este colonizat cu bacili aerobi gramnegativi.

Aspirația secrețiilor orofaringiene în căile aeriene se produce relativ frecvent la persoanele sănătoase, în timpul somnului. Aspirația secrețiilor este însă extrem de frecventă la alcoolici, pacienți cu accidente vasculare cerebrale, în timpul anesteziei generale sau la bolnavii cu ventilație asistată. Reducerea reflexului de tuse crește riscul de pneumonie, ca și atenuarea activității mucociliare.

*Inhalarea aerosolilor infectanți explică*, în primul rând, producerea infecției pulmonare tuberculoase, dar și determinările pulmonare din infecțiile virale (ex. gripa), febra Q, legionelloză, psitacoză. Aerosolii infecțioși produși de tuse, strănut sau surse din mediu conțin particule de dimensiuni variabile, între 1 μm și 100 μm. Aproape toate particulele mai mari de 10 μm sunt oprite, prin filtrare în nas; cele între 4 μm și 10 μm se depozitează, în principal în căile aeriene superioare sau intrapulmonare și numai particulele mai mici de 5 μm ajung la alveole și inițiază infecția pulmonară. Severitatea infecției depinde de virulența germeilor și mecanismele de apărare locale și umorale.

*Diseminarea hematogenă de la un focar extrapulmonar reprezintă o eventualitate mai rară de infecție pulmonară.* Tromboflebitele de cateter, trombo-

flebitele septice (periferice, pelvine, jugulare, cerebrale), administrarea de droguri i.v. la toxicomani, stările septice variate sunt condiții care pot produce infecții pulmonare metastatice, însoțite sau nu de endocardită de cord drept.

*Inocularea directă a plămânului cu germeni* (traumatisme, manevre endotraheale sau punctii transtoracice) sau difuziunea contiguă de la un focar infecțios adiacent (mediastinită, abces subfrenic) sunt evenimente rare de producere a pneumoniilor.

Cu toată „agresiunea potențială” la care este supus plămânul, el posedă *mecanisme de apărare* eficiente, dispuse de-a lungul întregului tract respirator, care elimină sau neutralizează microorganismele, particulele și noxele gazoase inhalate cu aerul respirator sau aspirate din secrețiile orofaringiene. Deși există floră abundentă în căile aeriene superioare, în condiții normale, sub laringe și în căile aeriene inferioare nu se găsesc germeni. Tractul traheo-bronșic își pierde sterilitatea în condiții de scădere importantă a mecanismelor de apărare pulmonară, ca de exemplu în bronșita cronică, bronșiectazii, cancer pulmonar sau în situații patologice cu imunitate deprimată.

Mecanismele de apărare față de infecțiile respiratorii sunt multiple: mecanice, secretorii, celulare (tabelul III).

TABELUL III

#### Mecanismele de apărare față de infecțiile respiratorii

##### Mecanice:

Pasajul nazal, perii nazali, tusea, strănutul, *clearance*-ul mucociliar

##### Secretorii:

Mucus, lizozim, lactoferin și transferina

Fibronectina, surfactant, complement

Imunoglobuline (secretorii IgA, serice)

##### Celulare:

Macrofage alveolare, răspuns inflamator (neutrofile, monocite)

Răspunsuri imune specifice (imunitate umorală, imunitate mediată

celular – limfocite T, citokine)

Unele elemente de apărare antiinfecțioasă sunt extrem de importante.

*Aparatul mucociliar*, dispus din nasofaringe până la nivelul bronhiolilor terminale, constituie un sistem biologic complex care deplasează mucusul spre orofaringe, de unde este înghițit sau expectorat. Epiteliul ciliat este acoperit de 2 straturi de lichide: o fază apoasă, în jurul cililor și un strat de mucus. Constituentele majore ale mucusului sunt complexe glicoproteice (mucine) care conțin locusuri de legare pentru adevrate bacteriene. Microorganismele oprite în stratul de mucus nu mai pot ajunge la celulele epiteliale și sunt îndepărtate prin activitatea ciliară. Funcția de *clearance* mucociliar poate fi inhibată de infecțiile acute care lezează aparatul ciliar, de inflamațiile cronice ale căilor aeriene (bronșita cronică, bronșiectazii), datorită pierderii epiteliului ciliat sau modificărilor de vâscozitate a mucusului sau în diskinezia ciliară primară și sindromul de cili imobili.

*Secrețiile antimicrobiene* din tractul respirator reduc legarea microorganismelor de mucoasa respiratorie, au o activitate antimicrobiană directă sau

facilitează interacțiunea agenților infecțioși cu fagocitele. Lizozimul are efect bactericid și interferează cu fixarea bacteriilor pe epiteliu. Lactoferina și transferrina sunt proteine care leagă fierul, reduc un element nutritiv esențial pentru microorganismele invadante și au efect microbicid direct față de unele bacterii. Fibronectina influențează interacțiunea microorganismelor cu celulele gazdei; ea este un receptor pentru flora normală grampozitivă din orofaringe, dar inhibă aderența epitelială a bacteriilor gramnegative. Reducerea secreției de fibronectină expune receptorii pentru bacilii aerobi gramnegativi pe suprafața celulelor epiteliale.

Imunoglobuline sunt prezente în secrețiile respiratorii, cu IgA predominante în căile aeriene superioare și conductele aeriene și IgG, mai prevalente în alveole.

*Elementele celulare* din căile aeriene și plămân sunt esențiale ca mecanisme de apărare. Macrofagele alveolare au proprietăți fagocitare față de agenții infecțioși care ajung în spațiul alveolar. În plus au un rol major în dirijarea răspunsurilor inflamatorii și imune. Ele sunt celule pluripotente care reglează amplificarea mecanismelor de apărare pulmonară. Macrofagele alveolare produc lipide bioactive cu proprietăți chemotactice și imunoregulatorii, ca leucotriene B<sub>4</sub> și prostaglandina E<sub>2</sub>, precum și un număr important de citokine (IL-8, IL-1, IL-6, TNF). De asemenea ele produc proteaze și antioxidanți care protejează plămânul de injuria microbiană și inflamatorie. Funcțiile macrofagelor alveolare sunt scăzute prin fumul de tutun, alcool și medicație imunosupresivă.

Când mijloacele de apărare locale ale plămânului sunt insuficiente în acțiunea antiinfecțioasă, atunci intervine un *răspuns inflamator*. Neutrofilele și monocitele sunt mai eficace decât macrofagele alveolare în acțiunile fagocitară și bactericidă, iar proteinele plasmatice contribuie la opsonizarea microorganismelor ca și la amplificarea răspunsului inflamator.

Mijloacele de apărare pulmonare și răspunsul inflamator sunt suplimentate de *răspunsurile imune* la antigenii microbieni. Răspunsul imun umoral (producerea de anticorpi specifici de către celulele B) este deosebit de important în apărarea gazdei față de patogenii extracelulari, ca pneumococul și *H. influenzae*. Imunitatea mediată celular se referă la sensibilizarea celulelor T la antigenii microbieni, ducând la activarea macrofagelor și răspunsurile citotoxice. Acest tip de imunitate este esențial în răspunsul gazdei la infecțiile intracelulare, ca tuberculoza și legionelloza.

Cu toată apărarea pulmonară diversificată, producerea unei pneumonii prin agenți infecțioși semnifică fie limitarea sau prăbușirea mecanismelor de apărare, fie depășirea acestora prin virulența deosebită a germenilor sau prin numărul lor foarte mare.

*Terenul sau gazda* pe care survine pneumonia joacă un rol esențial, în aceeași măsură cu factorii etiologici, pentru că el influențează mecanismele de apărare respiratorie, locale sau generale. Factorii de teren sunt factori favorizanți, și ei se regăsesc atât în formele comune de pneumonie, dar mai ales în formele grave, complicate sau prelungite. Identificarea factorilor favorizanți, generali sau locali, poate fi de importanță deosebită în tratamentul pneumoniilor.

Dintre factorii favorizanți ai pneumoniilor și infecțiilor respiratorii în general, unii necesită a fi subliniați (tabelul IV).

TABELUL IV

**Factorii favorizanți ai infecțiilor respiratorii**

---

Fumatul, poluarea atmosferică
Vârsta
Consumul de alcool
Frigul (vasoconstricția mucoasei arborelui traheobronșic)
Modificarea florei oro-naso-faringiene la bolnavi spitalizați, după tratamente antibiotice repetate, în servicii de terapie intensivă respiratorie
Staza pulmonară, hipoxia alveolară
Obstrucția bronșică
Boli debilitante (ciroză hepatică, diabet zaharat, neoplazii, insuficiență renală)
SIDA sau alte condiții patologice cu imunitate deprimată sau compromisă (limfoame maligne, transplant de măduvă sau de organe, splenectomie, sindrom nefrotic etc.)
Medicație cortizonică prelungită și/sau tratamente citostatice.

---

*Fumatul* este asociat cu creșterea incidenței și severitatea infecțiilor căilor respiratorii, inclusiv a pneumoniilor; el favorizează modificarea florei căilor respiratorii, reduce *clearance*-ul mucociliar și apărarea celulară. Germenii patogeni, ca *S. pneumoniae* și *H. influenzae* aderă mai puternic la epiteliul căilor respiratorii superioare la fumători și colonizarea bacteriană a căilor respiratorii inferioare este mai prevalentă la fumători decât la nefumători. În plus, la fumători, *clearance*-ul mucociliar este afectat prin reducerea activității ciliare, modificarea de volum și proprietățile vâscoelastice a secrețiilor, iar activitatea antimicrobiană a macrofagelor alveolare este diminuată.

*Vârsta avansată* constituie un factor favorizant pentru pneumonii, adesea cu evoluție complicată. Mecanismele de apărare pulmonară la vârstnici sunt compromise de defectele legate de vârstă în *clearance*-ul mecanic și în imunitatea umorală și cea mediată celular. Bolile cronice asociate bătrâneții (insuficiență cardiacă, diabetul zaharat, denutriția, cancerul, afecțiunile neurologice etc.) sunt factori de risc suplimentari.

*Alcoolismul* este un factor clasic favorizant al pneumoniilor; pneumoniile la alcoolici sunt mai frecvente și mai severe. Colonizarea orofaringelui cu bacterii gramnegative se întâlnește la aprox. 50% din alcoolici, comparativ cu 14-18% la persoanele de control. Alcoolicii aspiră frecvent germenii din orofaringe din cauza relaxării musculaturii faringiene și reducerii închiderii reflexe a glotei. Diminuarea reflexului de tuse și a activității mucociliare reduc suplimentar *clearance*-ul mecanic al materialului aspirat. De asemenea, la alcoolici, activitatea antimicrobiană a macrofagelor alveolare și a neutrofilelor este redusă.

*Bolile severe și îngrijirile medicale în stările critice* cresc frecvența și severitatea pneumoniilor, atât prin scăderea mecanismelor de apărare (prin boala de bază) precum și prin eventualele intervenții terapeutice în unitățile de terapie intensivă (vezi capitolul „Pneumoniile nosocomiale”).

Pneumonia este cea mai comună și mai severă infecție în *neoplazii* și frecvent cauza de deces la canceroși. Mecanismele de apărare respiratorie ale pacienților cu neoplazii pot fi compromise prin efectele directe ale neoplaziei, prin tratamentele efectuate, precum și prin suferințele cronice asociate.

La bolnavii cu neoplazii, există o predispoziție de colonizare a orofaringelui cu bacterii gramnegative, în special când pacienții sunt spitalizați pentru chimioterapie sau sunt tratați cu antibiotice. La infecția pulmonară poate contribui esențial leucopenia (prin chimioterapie sau infiltrare medulară), mucusile produse de chimioterapia toxică sau radiații. Răspunsurile imune pot fi compromise în cancer și în limfoproliferările maligne, prin boala însăși sau prin terapia folosită. Afectarea imunității umorale explică riscul infecțiilor severe cu *S. pneumoniae* și *H. influenzae*, precum și infecțiile oportunistice cu herpesvirusuri, fungi, protozoare și bacterii intracelulare.

*Infecția cu HIV* a devenit una din condițiile patologice cel mai frecvent asociate cu infecții pulmonare oportunistice. Infecția cu HIV afectează toate tipurile de răspuns imun; în plus intervențiile terapeutice și eventualele boli asociate favorizează infecțiile pulmonare. *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* sunt germeii care produc cele mai frecvente infecții pulmonare la persoanele HIV pozitive (vezi și capit. „Pneumonii în condiții de imunitate compromisă“).

Sub aspect patogenic se disting 2 tipuri de pneumonii:

1. *Pneumoniile primare* sunt pneumonii care se produc la persoane anterior sănătoase; ele sunt de tip lobar sau infiltrativ nesistematizat și foarte rar îmbracă aspect bronhopneumonic.

2. *Pneumoniile secundare* sunt pneumonii la care operează în mod preponderent factorii predispozanți sau o suprainfecție bacteriană. Pneumoniile de acest tip survin ca o complicație a unor boli bronhopulmonare preexistente (bronșiectazii, tumoră pulmonară, fibroze pulmonare etc.), fie ca o complicație a unor infecții virale respiratorii (ex. gripa, rujeola etc.), fie pe fondul unor stări patologice care generează condiții locale de dezvoltare a pneumoniei (atelectazie, obstrucție bronșică, stază pulmonară, bronhoaspirație, bronhoplegie etc.). Suprainfecția pulmonară se poate face cu *bacterii endogene* (germeni condiționat patogeni, prezenți în mod obișnuit în căile respiratorii superioare) sau cu *bacterii exogene* (provenite de la persoane cu pneumopatii acute sau cronice, sau cu „tulpini de spital“ cu virulență mare și rezistență la antibiotice uzuale sau floră care se găsește pe obiectele din saloanele spitalului, pe instrumente sau aparatură medicală, în sistemele de ventilație artificială, umidificatoare, nebulizatoare).

Pneumoniile la persoanele cu imunitate deprimată, pneumoniile prin aspirație și pneumoniile nosocomiale sunt tipuri speciale de pneumonii secundare, în condiții etiopatogenice speciale.

3. *Pneumoniile metastatice* sunt pneumonii în care infecția pulmonară se produce pe cale hematogenă, în cursul bacteriemiiilor repetate sau septiciemiilor (de ex. stafilococică). Pneumoniile produse prin mecanism metastatic au o incidență mică și tablou clinic de bronhopneumonie; frecvent se complică cu empiem pleural.

Vor fi prezentate principalele tipuri etiologice de pneumonii, precum și unele forme speciale de boală.

## PNEUMONII BACTERIENE

### PNEUMONIA PNEUMOCOCICĂ

Este prototipul și principala cauză de pneumonie bacteriană din țara noastră. În serii de cazuri reprezentative, *S. pneumoniae* produce între 15% și 76% din toate pneumoniile câștigate în afara spitalului. Deși incidența pneumoniei produsă de *S. pneumoniae* a scăzut foarte mult în ultimele decenii, datorită ameliorării condițiilor generale de igienă și administrării precoce de medicamente antimicrobiene în infecțiile respiratorii, totuși ea rămâne o boală severă, mai ales la grupe selecționate de bolnavi.

**Epidemiologie.** Incidența anuală a pneumoniei pneumococice este numai parțial cunoscută, din cauza dificultăților practice a diagnosticului bacteriologic și prin neobligativitatea declarării bolii. Pneumonia apare sporadic, la persoane anterior sănătoase, dar posibil și în mici epidemii în colectivități sau familie. Este mai frecventă la bărbați decât la femei, precum și în anotimpurile reci și umede (iarna, primăvara), atunci când numărul purtătorilor de pneumococ este maxim.

Pneumococul este un germene habitual al căilor respiratorii superioare, dar starea de purtător variază între 6% la adulți și 38% la copii. Rata purtătorilor scade cu avansarea în vârstă.

### ETIOPATOGENIE

**Etiologie.** *Streptococcus pneumoniae* (pneumococul) este agentul etiologic al pneumoniei pneumococice. El este un germene grampozitiv, așezat în diplo, lanceolat și încapsulat. Capsula pneumococică conține un polizaharid pe baza căruia au fost identificate peste 80 de tipuri. Tipurile 1, 2, 3, 6, 7, 14, 19 și 23 determină aprox. 80% din pneumoniile cu pneumococ la adulți. Serotipul 3 de pneumococ are o capsulă deosebit de groasă și o agresivitate deosebită, producând pneumonii severe și bacteriemie, în special la bătrâni sau bolnavi cu tare organice (diabet, alcoolism, boli pulmonare cronice etc.). Unele serotipuri, ca de ex. 6, 9, 19 și 23 tind să fie rezistente la penicilină și procentul de *S. pneumoniae* rezistent la penicilină este în creștere, fiind apreciat în prezent între 2% și 25%.

**Patogenie.** Infecția pulmonară cu pneumococ se face pe cale aeriană. Persoanele care fac pneumonie pneumococică sunt de obicei colonizate la nivelul orofaringelui cu germeni virulenți, care, în condițiile scăderii mecanismelor de apărare ale aparatului respirator, tranzitorii sau cronice, și aspirării pulmonare de secreții, dezvoltă modificări patologice tipice.

Pneumococii aspirați de la nivelul orofaringelui până la alveolele pulmonare, determină o reacție inflamatorie, cu producerea unui exsudat alveolar

bogat în proteine, care permite proliferarea rapidă a germenilor și răspândirea lor. Exsudatul alveolar infectat trece în teritoriile alveolare adiacente prin porii interalveolari descriși de Cohn. Pe de altă parte exsudatul ajunge la nivelul bronhiilor, de unde este aspirat în alte teritorii pulmonare. În câteva ore se constituie o alveolită cu polimorfonucleare și eritrocite, care cuprinde mai multe segmente sau un lob pulmonar. Într-un stadiu ulterior, macrofagele migrează în alveole împreună cu polimorfonuclearele realizează procesul de fagocitoză. Fagocitoza este dependentă de activarea complementului, pe cale alternă, de către componente ale peretelui microbian. Anticorpii anticapsulari specifici apar între a cincea și a zecea zi de la infecția pneumococică și ei accentuează fagocitarea pneumococilor. Procesul de vindecare al leziunilor este complex, un rol important jucându-l macrofagele alveolare și drenajul limfatic.

Drenajul limfatic al germenilor se realizează precoce în timpul infecției pulmonare. Dacă ganglionii limfatici regionali sunt depășiți, germenii pot să pătrundă în sânge realizând bacteriemii, întâlnite la 15-30% din bolnavi. Bacteriemia este mai frecventă în caz de infecție cu serotipuri mai virulente (pneumococ tip 3) și poate fi la originea unor metastaze septice (articulații, endocard, meninge, peritoneu).

Clasic, s-a considerat că factorul de virulență specifică a pneumococului ar fi reprezentat de capsulă. Capsula, prin ea însăși, nu este toxică față de gazdă și în toxicitate este incriminată astăzi o proteină intracelulară – pneumolizina – care este eliberată în timpul lizei bacteriene.

Deși individul sănătos are o capacitate eficientă de apărare față de invazia pneumococică, o serie de factori care acționează temporar sau de lungă durată pot interfera cu mecanismele de apărare respiratorie crescând susceptibilitatea la infecții. Printre aceștia mai importanți sunt: defecte în *clearance*-ul mucociliar, deficite de funcție fagocitară, deficite de imunitate umorală, alcoolismul, neoplaziile, SIDA etc. (tabelul IV). Incidența pneumoniei pneumococice este de 5,5-5,7 ori mai mare printre pacienții cu SIDA, decât în populația generală, ca de altfel și recurența bolii. Expunerea la frig este un factor favorizant clasic, mecanismul implicat fiind alterarea metabolismului mucoasal cu scăderea activității ciliare și deprimarea secreției de anticorpi.

## MORFOPATOLOGIE

Ca în toate infecțiile pulmonare produse prin mecanism de aspirație, pneumonia pneumococică afectează, tipic, regiunile inferioare sau posterioare ale plămânului. Localizarea la un singur lob sau la câteva segmente este tipică, dar afectarea multilobară se poate întâlni până la 30% din cazuri. Evoluția procesului inflamator se desfășoară tipic în 4 stadii, care sunt semnificativ scurtate și modificate de tratamentul antibiotic.

a) *Stadiu de congestie* se caracterizează prin constituirea unei alveolite catarale, cu spațiu alveolar ocupat de exsudat bogat în celule descumate, rare neutrofile și numeroși germeni. Capilarele sunt hiperemiate, destinse, iar pereții alveolari îngroșați.

b) *Stadiu de hepatizație roșie* se produce după 24-48 de ore. Plămânul în zona afectată se aseamănă în mare cu ficatul, are consistență crescută și culoare roșie-brună. În spațiul alveolar se găsesc fibrină, numeroase neutrofile, eritrocite extravazate și germeni. Benzile de fibrină trec prin porii Cohn în alveolele adiacente, mascând arhitectura pulmonară subiacentă. Septurile alveolare prezintă edem, infiltrat leucocitar, eritrocite și germeni. De regulă, leziunea de hepatizație se asociază cu pleurită fibrinoasă sau fibrinopurulentă.

c) *Stadiu de hepatizație cenușie* marchează începerea procesului de rezoluție a leziunii. Se produce un proces de liză și dezintegrare a eritrocitelor și leucocitelor, concomitent cu o intensă fagocitoză a germenilor de către macrofagele alveolare și polimorfonucleare, și liza rețelei de fibrină sub acțiunea enzimelor leucocitare.

d) *Stadiul final, de rezoluție*, urmează cazurilor necomplicate. Exsudatul alveolar este digerat enzimatic și este fie resorbit, pe cale limfatică, fie eliminat prin tuse. Structura alveolară normală se reface progresiv, prin intervenția macrofagelor alveolare și refacerea epiteliului alveolar. Vindecarea în mod normal, se face cu *restitutio ad integrum*.

Evoluția clasică a procesului pneumonic poate fi complicată sub diverse aspecte:

1. Procesul inflamator evoluează spre supurație – *faza de hepatizație galbenă*. În această situație întâlnită mai ales în infecția cu pneumococ tip 3, alveolele sunt pline de piocite, vasele nutritive sunt trombozate și pereții alveolari distruși. Se constituie astfel o arie de supurație, distrugere tisulară și formarea de abces, însoțite sau nu de empiem pleural.

2. Rareori resorbția exsudatului alveolar întârzie și se produce *organizarea sa*, prin intervenția fibroblaștilor. În locul leziunii inflamatorii acute se constituie o zonă de „carnificare” și amputare funcțională (pneumonie cronică).

3. *Diseminarea bacteriană*, prezentă inconstant în prima fază a pneumoniei, poate fi mai mare în cazul evoluției spre supurație. Astfel, pot apărea artrita, meningita, endocardita infecțioasă sau alte determinări septice.

Modificările morfologice stadiale din pneumonia pneumococică sunt însoțite de *tulburări fiziopatologice respiratorii, cardiovasculare și sistemice*, a căror amploare este dependentă de întinderea condensării pulmonare, de agresivitatea bacteriană și de statusul general al gazdei, înainte de infecția pneumococică.

La nivelul zonei de alveolită exsudativă, ventilația pulmonară este suprimată, dar perfuzia este păstrată, ceea ce determină un efect de șunt și hipoxemie. De regulă, există și hipocapnie, prin hiperventilația zonelor sănătoase, ca răspuns la hipoxie. În pneumoniile masive sau bilaterale, sau în cele survenind pe o afectare pulmonară cronică cu disfuncție ventilatorie, poate apărea un tablou de insuficiență respiratorie acută, cu hipoxemie și hipercapnie.

La persoane anterior sănătoase, pneumonia se însoțește de o reacție cardiovasculară medie: tahicardie, normo- sau ușoară hipotensiune, circulație pe-



riferică adecvată cu extremități calde. În formele severe de boală sau la persoanele vârstnice pot apărea: tahicardie excesivă sau tahiaritmii supraventriculare, hipotensiune arterială, eventual semne de insuficiență cardiocirculatorie. În plus se pot adăuga: oligurie, retenție azotată, hipovolemie sau hemoconcentrație, tulburări electrolitice etc.

## TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale pneumoniei pneumococice sunt relativ uniforme.

**Debutul** este de obicei în plină sănătate, prin frison solemn, febră, junghi toracic și tuse. La aproape 1 din bolnavi se regăsește o infecție de căi respiratorii superioare, precedând cu 2-10 zile, manifestările pneumonice. *Frisonul* „solemn” poate marca debutul bolii: este de obicei unic, durează 30-40 minute, se poate însoți de cefalee-vărsături și este invariabil urmat de ascensiune termică. Frisoanele repetate pot apărea în primele zile de boală, sugerând pneumonie severă sau complicații. *Febra* este importantă, 39-40°C, adesea „în platou” sau neregulată. Ea cedează de obicei rapid, în aprox. 24 ore, la antibioticele la care pneumococul este sensibil (de regulă la Penicilină). Febra persistentă sau reapariția febrei după câteva zile de subfebrilitate, denotă de obicei o pneumonie complicată. *Junghiul toracic* apare imediat după frison; este de obicei intens, are sediu submamar și se accentuează cu respirația sau tusea, adică are caracterele durerii pleurale. Sediul durerii toracice poate varia în raport cu sediul pneumoniei, ca de exemplu durere abdominală în pneumonia lobului inferior, sau durere în umăr, în pneumonia vârfului. *Tusea* apare rapid după debutul bolii: este inițial uscată, iritativă, dar devine productivă, cu spută caracteristic ruginie și aderentă de vas. Uneori sputa poate deveni franc hemoptoică sau purulentă. *Dispneea* este o manifestare comună; polipneea, de obicei moderată, se corelează cu întinderea condensării pneumonice și cu statusul pulmonar anterior bolii. Mecanismul dispneei este atât central (toxic, hipoxic), cât mai ales pulmonar (reflex), prin creșterea rigidității pulmonare. La cel puțin 10% din bolnavi se dezvoltă un *herpes*, la buze sau nas, caracteristic pneumoniei pneumococice.

**Starea generală** a bolnavilor netratați este de obicei alterată și este mai severă decât o sugerează leziunea pneumonică. Bolnavii sunt transpirați, dinamici, uneori confuzi sau chiar deliranți. Pot fi prezente de asemenea: mialgii severe, vărsături, oligurie, hipotensiune arterială.

**Examenul obiectiv**, în perioada de stare a bolii, este caracteristic. La *examenul general*, în special în formele medii-severe de boală, se pot găsi: modificări variate ale stării de conștiență, febră, tegumente calde și umede, față congestivă cu roșeața pometelui de partea pneumoniei, subicter, herpes nasolabial, limbă uscată și cu depozite, distensie abdominală, meningism.

*Examenul aparatului respirator* relevă date variate, în raport cu stadiul bolii. De obicei, în pneumoniile lobare se regăsesc toate elementele unui sindrom de condensare: reducerea amplitudinii respiratorii de partea bolnavă,

matitate sau submatitate, vibrații locale bine transmise sau accentuate în zona cu sonoritate modificată, respirație suflantă sau suflu tubar și raluri crepitante, multe accentuate de tuse. Datele obiective pot fi mai nete sau incomplete, în raport cu întinderea procesului pneumonic și stadiul leziunii alveolare, cu localizarea lobară sau segmentară, cu evoluția bolii – spontană sau sub antibiotice. Uneori, elementele obiective ale pneumoniei se rezumă la submatitate localizată, respirație suflantă, bronhofonie și raluri inspiratorii puține. În pneumonia vârfului sau a lobului mediu sau în pneumonia care cuprinde segmentele axilare, semnele obiective pulmonare pot fi mai greu de identificat, dacă examenul nu este riguros. Dacă bolnavul pneumonic este examinat la câteva zile de la debutul bolii, suflul tubar sau respirația suflantă se atenuează sau sunt înlocuite de o respirație aspră, iar ralurile subcrepitante medii (crepitante de întoarcere) iau locul ralurilor crepitante clasice. De asemenea, dacă afectarea pleurală este semnificativă, pot apărea frecături pleurale sau semne de revărsat pleural.

*Examenul aparatului cardiovascular* relevă tahicardie moderată, concordată cu febra, zgomote cardiace rapide și adesea hipotensiune arterială puțin asimptomatică. În formele severe de pneumonie se pot găsi tahiaritmii, în special atriale, semne de miocardită însoțită sau nu de insuficiență cardiacă, hipotensiune arterială semnificativă sau chiar colaps circulator. În aceste condiții, pneumonia pneumococică devine „o gravă boală cardiacă”.

## EXPLORAREA PARACLINICĂ

Explorarea paraclinică este necesară atât pentru obiectivarea pneumoniei și a infecției pneumococice, cât și pentru diferențierea de pneumoniile cu alte etiologii.

De regulă există o *leucocitoză* (frecvent între 12000-25000 mm<sup>3</sup>) cu deviere la stânga a formulei leucocitare și dispariția eozinofilelor. Un număr normal de leucocite sau o leucopenie se pot întâlni în pneumoniile pneumococice grave, dar pot sugera și o altă etiologie. VSH este mare, uneori peste 100 mm/oră, iar *fibrinemia* sau alte *reacții de fază acută*, sunt crescute. Ureea sanguină poate fi crescută tranzitor, prin hipercatabolism, hipovolemie, și, mai rar, prin alterare renală. Bilirubina serică poate fi crescută moderat (2-3 mg/dl) ca și LDH. Uneori se întâlnește hiponatremie, rezultând din secreția inapropiată de hormon antidiuretic.

Determinările gazelor arteriale arată, în formele severe, hipoxemie și rareori hipocapnie.

**Examenul bacteriologic al sputei** este foarte util, dar nu totdeauna strict necesar. Recoltarea sputei, în recipient strict steril, ar trebui făcută înainte de administrarea medicației. Folosirea metodelor invazive de obținere a sputei (puncție-aspirație transtraheală, aspirație bronhoscopică) trebuie rezervată situațiilor de excepție. Pe frotiurile colorate Gram se identifică hematii, parțial lizate, leucocite neutrofile în număr mare și coci grampozitivi, izolați sau în diplo, în parte fagocitați de neutrofile.

**Hemoculturile** pot fi pozitive pentru pneumococi, în 20-30% din cazuri, în special în primele zile de boală sau în caz de frisoane repetate.

**Examenul radiologic toracic** confirmă condensarea pneumonică. Aspectul radiologic clasic este al unei opacități omogene, de intensitate subcostală, bine delimitată de o scizură, ocupând un lob, mai multe segmente sau un singur segment. De obicei opacitatea pneumonică are formă triunghiulară cu vârful în hil și baza la periferie, aspect mai bine precizat pe radiografiile efectuate în poziție laterală. Regiunea hilară și mediastinală nu este modificată. Uneori, leziunea infiltrativă segmentară este mai puțin omogenă, aspect întâlnit în perioada de rezoluție.

Rareori opacitatea radiologică este bilaterală, dar tot lobară sau segmentară (pneumonie dublă) sau leziunile au aspect bronhopneumonic – cu macronoduli bilaterali, de intensitate subcostală, neomogeni și cu limite imprecise. Un revărsat pleural minim sau mediu, întâlnit la aprox. 30% din bolnavi, poate modifica aspectul radiologic al pneumoniei pneumococice.

## DIAGNOSTIC

**Diagnosticul pozitiv** al pneumoniei pneumococice este relativ ușor în formele tipice. El se bazează pe: a) date de istoric (debut brusc, cu frison, febră, junghi); b) identificarea unui sindrom de condensare pulmonară, cu spută ruginie și herpes; c) date radiologice (opacitate triunghiulară, segmentară sau lobară); d) examenul bacteriologic al sputei (neobligatoriu).

**Diagnosticul diferențial** al pneumoniei pneumococice comportă, din punct de vedere didactic și practic, 2 etape: 1) diferențierea pneumoniei de alte afecțiuni pulmonare care au aspect clinico-radiologic asemănător; 2) diferențierea pneumoniei pneumococice de alte tipuri etiologice de pneumonii.

Întrucât tabloul clinico-radiologic cel mai comun al pneumoniei pneumococice comportă un sindrom de condensare febril și o imagine radiologică lobară sau segmentară, diagnosticul diferențial trebuie făcut în primul rând cu: lobita sau pneumonia tuberculoasă (în special la tineri); infarctul pulmonar (în prezența unor tromboze venoase sau a factorilor de risc pentru tromboză venoasă); neoplasmul pulmonar cu sau fără atelectazie (în special după 50 ani); atelectazia pulmonară limitată, cu obstrucție bronșică nemalignă sau neoplazică; pleurezia tuberculoasă la debut (în special când pneumonia se complică cu revărsat pleural); abcesul pulmonar (înainte de evacuare).

Unele pneumonii bacteriene determină, cel puțin în etapa inițială, un tablou clinico-radiologic asemănător pneumoniei pneumococice. Dintre acestea, mai comune sunt pneumoniile produse de *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*. În caz de opacități pulmonare nesegmentare, febrile, trebuie luate în discuție pneumopatiile cu *Mycoplasma*, *Rickettsii*, *Chlamidii*, virusuri, fungi sau determinările pulmonare din boli de colagen, vasculite sistemice sau alte cauze mai puțin frecvente (pneumopatii induse de medicamente, alveolite alergice, sindrom Goodpasture etc.).

Rezolvarea problemelor de diagnostic diferențial se face prin corecta interpretare a datelor clinice, radiologice, biologice și bacteriologice, precum și prin urmărirea evoluției pneumopatiei, sub tratament antibiotic.

## EVOLUȚIE. COMPLICAȚII

Pneumonia pneumococică are, în majoritatea cazurilor, o evoluție tipică. Sub tratament antibiotic (penicilină) febra scade în 24-36 ore și afebrilitatea se obține în câteva zile. Semnele generale de boală, tusea și durerea toracică se reduc rapid, pe când semnele clinice de condensare pulmonară regresează în 3-5 zile. În formele mai severe de pneumonie respirația suflantă și ralurile crepitante pot persista 5-7 zile, concordant cu rezoluția imaginii radiologice. Dispariția opacității pulmonare radiologice se obține în 10-14 zile, și o pneumonie cu evoluție prelungită trebuie diagnosticată dacă nu s-a obținut vindecarea clinică și rezoluție completă radiologică după 3 săptămâni. Orice opacitate pulmonară restantă, după această dată, trebuie explorată complex, inclusiv prin bronhoscopie, pentru a exclude o pneumonie secundară unei obstrucții neoplazice.

Evoluția naturală (în absența tratamentului antibiotic) a pneumoniei este de 9-15 zile, urmată de vindecare, în cele mai multe cazuri. Sfârșitul perioadei de stare este cel mai frecvent brusc (criza pneumonică) și mai rar în „lisis”. Mai ales în perioada preantibiotică, iar în prezent în formele severe sau la bolnavi tarați, pneumonia poate duce la deces prin insuficiență respiratorie sau prin alte complicații. Mortalitatea raportată pentru pneumonia pneumococică este de aprox. 1%, dar numeroși alți factori pot crește morbiditatea și mortalitatea în pneumoniile câștigate în afara spitalului, inclusiv în cea pneumococică (tabelul V).

TABELUL V

**Factori asociați cu creșterea morbidității și mortalității în pneumoniile câștigate în afara spitalului**

După Campbell G. D. (1994) (modificat)

---

*Pacient*

Vârsta peste 65 ani  
Incapacitatea de a se îngriji singur

*Boli existente*

BPOC  
Insuficiență cardiacă  
Insuficiență hepatică sau renală  
Abuz de alcool  
Diabet zaharat  
Neoplazii

*Date fizice*

Respirație > 30/min  
Febra > 38°C

TABELUL V (continuare)

---

TA sistolică < 90 mmHg
TA diastolică < 60 mmHg
Alterarea stării de conștiență
Determinări extrapulmonare (meningită, artrită etc.)
<i>Parametrii de laborator</i>
Bacteriemie
Leucocite < 4000/mm <sup>3</sup> sau > 30000 mm <sup>3</sup>
Anemie
PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg
PaCO <sub>2</sub> > 50 mmHg
Rx. pulm. Infiltrat bilateral sau multilobar sau în progresie rapidă

---

Complicațiile pneumoniei pneumococice pot fi multiple; ele sunt relativ rare și ușoare la pacienții tratați corect. Sunt însă mai frecvente și severe în alte tipuri de pneumonii bacteriene.

1. *Pleurezia serofibrinoasă* (aseptică) se întâlnește la peste 1/3 din bolnavi, mai ales când antibioterapia nu este începută prompt. Ea apare printr-o reacție de hipersensibilitate la antigenul pneumococic de tip polizaharidic.

Lichidul este serocitrin, uneori turbid, cu neutrofile foarte multe; are pH  $\geq 7,30$  și este steril. Cantitatea de lichid este mică sau moderată. Apariția revărsatului pleural prelungește subfebrilitatea și durerea toracică. Pleurezia se resoarbe spontan în 1-2 săptămâni, sub tratament antiinflamator și eventual antibiotic. Revărsatele pleurale mai importante sau prelungirea subfebrilității, obligă la evacuarea lichidului.

2. *Pleurezia purulentă* (empiemul pleural) survine rar, la aprox. 5% din bolnavii netratați și la aprox. 1% din cei tratați. Ea se manifestă prin durere pleurală continuă, reapariția sau persistența febrei, stare generală toxică și semne de revărsat pleural la examenul clinic. Examenul radiologic, eventual în decubit lateral, confirmă diagnosticul. La orice suspiciune de epidem pleural trebuie efectuată toracocenteză diagnostică. Lichidul pleural este purulent, cu polinucleare între 10 000-500 000/mm<sup>3</sup> și cu germeni intra- și extra-leucocitari; pH-ul lichidului este sub 7,30. Cantitatea de lichid poate fi moderată, dar în absența tratamentului adecvat poate deveni importantă. Tratatamentul presupune puncție-aspirație sau mai bine toracotomie minimă și instituirea unui tub de dren, cu aspirarea continuă a lichidului, alături de antibioterapia corespunzătoare pe cale generală și eventual local.

3. *Abcesul pulmonar* survine foarte rar în pneumonia pneumococică, întrucât germenul nu produce necroză tisulară. Abcedarea se poate produce în special după infecția cu tipul 3 de pneumococ sau din cauza unei infecții concomitente cu germeni aerobi și anaerobi. Apariția unei cavități pulmonare în evoluția unui proces pneumonic, impune căutarea unei alte etiologii infecțioase și neinfecțioase – pentru sindromul cavitat (tabelul VI).

4. *Atelectazia* este de asemenea o complicație rară. Ea este produsă prin dopurile de mucus care nu pot fi evacuate prin tuse sau, mai frecvent, printr-o obstrucție bronșică prin tumoră sau corp străin. Febra persistentă, dispneea,

TABELUL VI

**Cauze de cavitați pulmonare  
după Levinson M. E. (1998)****Infecțioase:**

*Bacterii:* anaerobi orali (*Bacteroides*, *Actinomyces*, coci anaerobi și microaerofili), bacili gramnegativi aerobi, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae* serotip III, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia*  
*Fungi:* *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides*

**Neinfecțioase:**

Neoplasm, granulomatoză Wegener, infarct, bule și chisturi infectate

lipsa de rezoluție a imaginii radiologice și lipsa de răspuns la tratament sugerează o atelectazie asociată pneumoniei, care trebuie investigată bronhoscopic.

5. *Suprainfecția* este complicația importantă a pneumoniei pneumococice, rareori diagnosticată. Ea survine rar după tratamentul cu penicilină, cel mai frecvent după asociere de antibiotice, pentru o pneumonie prezumată nepneumococică. Evoluția bolii sugerează diagnosticul. După un tratament cu multiple antibiotice, bolnavul se ameliorează și febra diminuează; ulterior febra reapare, tusea se identifică și pneumonia se extinde. Cel mai frecvent suprainfecția se realizează cu microorganisme ca *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*.

6. *Rezoluția întârziată* și eventual constituirea unei condensări cronice sunt posibile la bolnavii vârstnici sau la cei cu bronșită cronică, fibroză pulmonară, malnutriție sau alcoolism. Pneumonia prelungită se manifestă prin subfebră, tuse și expectorație variabilă, sindrom de condensare (incomplet) clinic și aspect infiltrativ radiologic, care se prelungesc peste 4 săptămâni. Bolnavii trebuie explorați în special bronhoscopic, pentru excluderea neoplasmului bronșic, bronșiectaziei, corpiilor străini bronșici și suprainfecției pulmonare. Cauzele întârzierii rezoluției sau lipsei de rezoluție a unei pneumonii suspectate de a fi pneumococică pot fi multiple: tratament inadecvat (germene rezistent); altă etiologie infecțioasă nepneumococică; condiții comorbide (insuficiență cardiacă, boală sistemică imună, insuficiență renală, hepatică, vârstă avansată etc.).

Mai frecvente sunt însă cauzele neinfecțioase de pneumopatie, care mizează pneumonia și care trebuie să se regăsească în diagnosticul diferențial al pneumoniilor cu rezoluție lentă sau nerezolutive (tabelul VII).

7. *Pericardita purulentă* este o complicație foarte rară. Se întâlnește mai ales în pneumoniile lobare stângi și se manifestă prin durere retrosternală (accentuată de respirație sau mișcări), sindrom pericarditic caracteristic (frecătură pericardică, mărirea matității cardiace etc.) și semne radiologice sau electrocardiografice sau, mai precoce, ecografice. Rareori evoluează spre tamponadă cardiacă, mai ales în cazurile tardiv recunoscute sau constricție pericardică ulterioară.

Tratamentul revărsatului pericardic este similar cu cel al empiemului pleural: aspirație, instilare de antibiotice și, dacă este necesar, drenaj pericardic chirurgical.

TABELUL VII

**Cauze neinfecțioase de infiltrate pulmonare care pot mima pneumonii nerezolutive**


---

Bronșiolita obliterantă cu pneumonie  
 Sindroamele pulmonare eozinofilice  
     Pneumonia eozinofilică acută  
     Pneumonia eozinofilică cronică  
     Aspergiloza bronhopulmonară alergică  
 Pneumonite de hipersensibilizare  
 Pneumonite induse de medicamente  
 Vasculite necrotizante sistemice  
     Angeita alergică și granulomatoasă  
     Granulomatoza Wegener  
 Sindroamele hemoragice alveolare  
     Complicând vasculite sistemice  
     Complicând LES  
 Proteinoza alveolară pulmonară  
 Neoplazii  
 Embolism pulmonar (infarct)

---

8. *Endocardita pneumococică* poate surveni la bolnavi valvulari sau mai rar pe valve normale. Ea afectează mai ales valva aortică, dar posibil și mitrala și tricuspidă. Însămânțarea endocardică se produce în timpul bacteriemiei, iar dezvoltarea bolii se face în timp de câteva săptămâni. De obicei endocardita se diagnostichează la câteva săptămâni sau luni după o pneumonie, prin subfebrilitate, accentuarea suflurilor cardiace sau apariția unor noi, uneori prin instalarea unei insuficiențe cardiace insolite sau a unor manifestări embolice sistemice. Diagnosticul se precizează pe baza datelor clinice, explorării bacteriologice (hemoculturi) și examenului ecocardiografic.

9. *Meningita pneumococică* apare, în prezent, foarte rar, tot prin diseminare hematogenă. Ea se poate manifesta prin semne clasice (cefalee, fotofobie, vărsături, redoarea cefii etc.) sau prin dezorientare, confuzie, somnolență și lipsă de răspuns la antibiotice. Având în vedere gravitatea acestei complicații, puncția rahidiană se impune la orice suspiciune de afectare meningea. Tratatamentul cu penicilină, pe cale generală, și eventual și intrarahidian sau alternativ, cu ampicilină, cefalosporine, poate produce vindecări fără sechele, deși mortalitatea rămâne încă mare (20-40%).

10. *Icterul* poate complica pneumoniile foarte severe. Mai frecvent se constată subicter, hiperbilirubinemie mixtă, semne biologice de citoliză moderată. Mecanismul icterului nu este bine precizat, dar explicații plauzibile sunt: hemoliza eritrocitelor în focarul pneumonic, leziuni hepatice toxice sau hipoxice, deficiență de glucoză – 6-fosfat dihidrogenază. Afectarea hepatică este tranzitorie.

11. *Glomerulonefrita pneumococică* apare rar, la 10-20 zile după debutul pneumoniei și se manifestă numai prin sindrom urinar. Mecanismul său de producere este imunologic, boala fiind declanșată de un antigen pneumococic. Activarea complementului se face pe cale alternă. Evoluția glomerulonefritei este paralelă cu cea a pneumoniei, vindecându-se complet.

12. *Insuficiența cardiacă acută* poate apărea la persoane vârstnice cu pneumonii severe. Ea este rezultatul afectării miocardice toxice sau hipoxice, de obicei în condițiile unor leziuni cardiace preexistente. Frecvent se însoțește de hipotensiune sau aceasta urmează unei pneumonii grave, cu deshidratare și afectarea stării generale. Apariția unei insuficiențe circulatorii acute (colaps) în cadrul unei pneumonii, sugerează o altă etiologie decât pneumococică (de obicei cu germeni gramnegativi).

13. *Alte complicații* sunt posibile de asemenea. *Tulburările psihice*, manifestate prin confuzie sau delir, se întâlnesc în special la bolnavii alcoolici sau tараți. *Dilatația gastrică acută*, *ileusul paralytic*, *tromboflebita profundă*, *artrita septică* sunt complicații rarissime.

## TRATAMENT

Tratamentul pneumoniei pneumococice este relativ simplu în cazurile ușoare, necomplicate și la persoane anterior sănătoase, dar poate deveni complex, în formele severe de boală sau complicate. În general bolnavii necesită *terapie antimicrobiană și măsuri de îngrijire generală, tratament simptomatic și al complicațiilor*.

Majoritatea bolnavilor trebuie spitalizați, deși persoanele tinere cu infecție ușoară sau medie pot fi tratați excelent la domiciliu.

**Terapia de bază** a pneumoniei pneumococice este cea antimicrobiană, iar penicilina – cu excepții din ce în ce mai numeroase – este antibioticul de elecție. Marea majoritate a sușelor de *S. pneumoniae* sunt sensibile la doze mici de penicilină, la concentrații minime inhibitoare (CMI) sub 0,1  $\mu\text{g/ml}$ . O parte din sușe au însă un nivel de rezistență intermediar, la CMI între 0,1 și 1  $\mu\text{g/ml}$ , iar altele au un nivel înalt de rezistență, la CMI > 1  $\mu\text{g/ml}$ . În ultimii 10-15 ani, atât în Europa, cât și în SUA, s-a constatat o creștere progresivă a sușelor de *S. pneumoniae* rezistente la penicilină dar și la alte antibiotice. Rezistența la penicilină variază în principal cu aria geografică, mediu socio-economic și vârsta pacientului. În studii riguroase efectuate în SUA, între 2% și 25% din sușele de *S. pneumoniae* izolate au avut o rezistență intermediară la penicilină, între 10% și 20% au avut rezistență la eritromicină (dar și la unele macrolide ca azithromicina, claritromicina), între 5% și 15% rezistență la tetraciclină și aprox. 10% la trimetoprim/sulfametoxazol.

Pentru pneumonia prezumată pneumococică, la persoană tânără-adultă, fără condiții comorbide asociate, cu stare generală relativ bună, trebuie presupus că *S. pneumoniae* este sensibil la penicilină. Administrarea de penicilină în doză de până la 4 mil/zi (i.m. la 4-6 ore sau i.v. la 12 ore) obține defervescență și ameliorarea netă a tabloului clinic în 2-3 zile. Nu există dovezi pentru o eficacitate deosebită a dozelor mai mari de penicilină, pentru cazurile de pneumonie necomplicată sau cu pneumococi sensibili. Tratamentul cu penicilină se întinde, în medie, pentru o perioadă de 7-10 zile și sunt necesare 3-4 zile de afebrilitate pentru oprirea sa. Ca alternative la penici-



lină se pot administra, cu rezultate practic similare, amoxicilina (500 mg la 8 ore) sau ampicilina sau augmentin.

În cazul pneumoniei severe (neexplicată prin bolile asociate) sau care nu au răspuns în maxim 48 ore la penicilină sau amoxicilină, se poate lua în discuție implicarea unui pneumococ cu rezistență intermediară sau înaltă la penicilină. În astfel de situații sunt active: ceftriaxone (1 g la 12 ore), cefotaxime (1 g la 6 ore) sau imipenem (500 mg la 6 ore). În astfel de situații devin obligatorii examenul bacteriologic al sputei și testarea sensibilității germenului la antibiotice.

Unii autori folosesc în aceste cazuri penicilina 10-20 mil U/zi i.v. sau ampicilina 2 g i.v. la 6 ore, cu rezultate favorabile.

Pentru cazuri speciale (alergie la penicilină etc.), se poate prescrie vancomicina (2 g/zi), deoarece, practic, toate sușele de *S. pneumoniae* sunt sensibile la vancomicină. Sunt posibile și alte variante terapeutice, alese din agenții antimicrobieni folosiți în tratamentul pneumoniilor la pacienții spitalizați (tabelul VIII).

TABELUL VIII

**Dozele de agenți antimicrobieni pentru tratamentul pneumoniei la bolnavii spitalizați după Levison M. E. (1998)**

Medicamentul	Dozele
Ampicilina/sulbactam	3 g i.v. la 6 ore
Astreonom	2 g i.v. la 8 ore
Cefazolin	1-2 g i.v. la 8 ore
Cefotaxime, ceftizoxime	1-2 g la 8-12 ore
Ceftazidime	2 g i.v. la 8 ore
Ceftriaxone	1-2 g i.v. la 12-24 ore
Cefuroxime	750 mg i.v. la 8 ore
Ciprofloxacin	400 mg i.v. sau 750 mg p.o. la 12 ore
Clindamicina	600-900 mg i.v. la 8 ore
Eritromicina	0,5-1,0 g i.v. la 6 ore
Gentamicina sau tobramicina	5 mg/kg/zi în 3 doze la 8 ore
Imipenem	500 mg i.v. la 6 ore
Metronidazole	500 mg i.v. sau p.o. la 6 ore
Nafcilin	2 g i.v. la 4 ore
Penicilina G	1-3 mil. unit. i.v. la 4-6 ore
Ticarcilina/clavulanat	3,1 g i.v. la 4 ore
Vancomicina	1 g i.v. la 12 ore

Sub tratament antibiotic, în majoritatea cazurilor, febra dispare în 24-72 ore, starea toxică se ameliorează rapid (1-3 zile), iar sindromul de condensare clinic regresează în 5-7 zile. Rezoluția radiologică se obține în 7-14 zile.

Dacă după maxim 4 zile de tratament antibiotic nu se obține defervescența bolii și afebrilitate, tratamentul trebuie reconsiderat, existând mai multe eventualități: 1) pneumonia are o altă etiologie decât cea pneumococică (germeni gramnegativi, stafilococ etc.); 2) complicații ale pneumoniei (pleurezie,

empiem, pericardită, meningită, bacteriemie etc.); 3) *S. pneumoniae* are o rezistență înaltă și posibil la mai multe antibiotice; 4) infiltratul pulmonar considerat pneumonic este în realitate o altă boală pulmonară neinfecțioasă. Oricare din aceste eventualități impun reconsiderarea tabloului clinico-radiologic, examenul bacteriologic al sputei sau alte explorări ținute.

**Tratamentul general și simptomatic** poate fi tot atât de important ca cel antimicrobian. Administrarea de *oxigen* pentru 24-36 ore este adesea necesară pentru bolnavii cu stare toxică, cu pneumonie extinsă, cu afecțiuni pulmonare asociate sau hipoxemie (de preferință monitorizată, în special la bolnavii cu istoric de boală pulmonară preexistentă). *Hidratarea corectă*, pe cale orală sau i.v. este adesea necesară, având în vedere tendința la deshidratare și tulburări electrolitice, produse de febră, transpirații intense, vărsături etc. *Medicația antipiretică* (aspirină, paracetamol) este în special indicată la bolnavii cu febră mare, care tolerează prost tahicardia (vârstnici, cardiopati, pulmonari cronici). Durerea pleurală poate fi mult redusă cu *aspirină*, *codeină fosforică*. La alcoolici există un risc deosebit de apariție a tulburărilor psihice, în special *delirium tremens*; în această situație se pot administra, profilactic, benzodiazepine sau, clasic, cantități mici de alcool.

Deși sindromul toxic general și hipotensiunea arterială sunt rare în pneumonia pneumococică, uneori este necesar controlul hipotensiunii arteriale prin administrarea de lichide parenteral și dopamină (3-5  $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kgcorp}$ ) și/sau administrarea de corticosteroizi parenteral (hemisuccinat de hidrocortizon 100-200 mg i.v. la 6-8 ore).

**Tratamentul complicațiilor** cuprinde măsuri specifice, anterior semnalate.

**Prevenirea pneumoniei pneumococice** este necesară la persoane cu „risc înalt” de a face o boală severă, cu prognostic grav. În afara măsurilor generale de profilaxie, se folosește un vaccin antipneumococic conținând polizaharide capsulare de la 23 serotipuri de pneumococ, care ar fi responsabile de 90% din pneumoniile pneumococice bacteriene. Persoanele apreciate cu „risc înalt” sunt cele peste 65 ani cu boli cronice debilitante ca: bronhopneumopatie cronică obstructivă sau bronșiectazii, insuficiențe cardiace cronice sau cardiopatii avansate, ciroze hepatice, insuficiențe renale cronice, diabet, neoplazii (inclusiv limfoame maligne), mielom multiplu, alcoolism. Vaccinul se administrează o singură doză i.m. și produce reacții locale și generale minime. De obicei nu este necesară reimunizarea, decât în cazuri de excepție. Eficacitatea vaccinării este de peste 70% la adulții imunocompetenți, iar eșecurile sunt datorită imunodepresiei severe sau infecției pneumococice cu serotipuri care nu sunt incluse în vaccin. Nivelul și durata protecției după vaccinare descrește cu avansarea în vârstă, și durează minim 5 ani. Unele persoane cu risc înalt la infecția cu *S. pneumoniae* ca de exemplu persoanele splenectomizate, necesită revaccinare la fiecare 5-7 ani.

**Prognostic.** În era preantibiotică, pneumonia pneumococică a fost o boală gravă, cu o mortalitate medie de aprox. 30%; de la introducerea penicilinei, mortalitatea a scăzut semnificativ, fiind de aprox. 1% în pneumoniile

nebacteriemice și de aprox. 17% în cazurile bacteriemice. Peste vârsta de 65 ani, în condițiile complicațiilor și ale unor boli generale preexistente, mortalitatea este și mai mare. Pneumonia la adult, anterior sănătos, cu pneumococ sensibil la penicilină, ar trebui să nu determine mortalitate.

Semnele de prognostic sever includ: leucopenie, bacteriemie, afectare pulmonară multilobară, complicații extrapulmonare, infecție cu pneumococ tip 3, boală sistemică preexistentă, colaps, alcoolism, vârstă peste 65 ani.

## PNEUMONIA STAFILOCOCICĂ

Pneumonia stafilococică este o boală relativ rară (1-5% din totalul pneumoniilor bacteriene), dar poate deveni frecventă și severă în timpul epidemiilor de gripă. Unele forme de boală determină complicații septice și mortalitate extrem de ridicată.

### ETIOLOGIE

Agentul etiologic al bolii este stafilococul auriu (*Staphylococcus aureus*), coc grampozitiv, cu diametru de 0,8-1  $\mu\text{m}$ , care se găsește mai ales în grupuri și uneori în lanțuri. Germenul este un component normal al microflorei umane, 20-40% din adulții normali fiind purtători nazali de stafilococ. Din vestibulul nazal stafilococii sunt transferați în orofaringe, tegumente etc.

În general, infecția pulmonară stafilococică se întâlnește mai ales la purtătorii de stafilococ, și reprezintă mai mult o autoinfecție, decât o infecție dobândită de la altă persoană. Unele grupuri de persoane dau un procent mai ridicat de purtători și au o incidență mai mare de pneumonii stafilococice: persoane cu afecțiuni cronice (diabet, ciroză, insuficiență renală cronică), cu tulburări imunologice (leucoze, limfoame etc.) sau care fac tratamente injectabile repetate (diabet, toxicomani, hemodializă cronică). Pneumonia stafilococică este rar o boală a adultului tânăr; este necesară o depășire a mecanismelor de apărare pulmonară, locale sau sistemice, pentru ca stafilococul să producă boală. Aceasta se întâmplă, mai ales, în afara situațiilor mai sus enunțate, în timpul infecției gripale (mai ales epidemice), la copii – în special sub 2 ani, în unele boli pulmonare: bronșiectazii sau fibroză chistică, tuberculoză sau neoplasm bronșic, la bolnavii multispitalizați, la persoanele din serviciile de terapie intensivă (în special respiratorii), în unitățile de hemodializă sau transplant de organe, în unitățile de chirurgie cardiacă.

### PATOGENIE

Infecția pulmonară stafilococică se poate produce pe două căi:

**Calea bronhogenă** presupune aspirarea secrețiilor nasofaringiene infectante în plămâni. Se întâlnește în pneumonia postgripală – când mecanismele de epurare bronhopulmonară sunt afectate, la persoanele cu anomalii

anatomice pulmonare (ex. bronșiectazii) sau în condiții de depresie imunitară (iatrogenă, boli cu imunodepresie).

**Calea hematogenă** presupune eliberarea de stafilococi în curentul circulator de la un focar septic și fixarea lor pulmonară, unde determină leziuni multiple și diseminate. Frecvent se produce și o endocardită acută, în special tricuspidiană. Persoanele cu risc înalt de pneumonie stafilococică hematogenă pot avea drept condiții de bază: tromboflebită supurată (mai ales în micul bazin), hemodializă pentru insuficiența renală cronică, cateterism venos prelungit pentru afecțiuni necesitând terapie intensivă etc.

Indiferent de poarta de intrare, stafilococul produce la nivelul plămânului o reacție inflamatorie septică, cu infiltrat leucocitar, edem local și hemoragie.

Clasic, *S. aureus* produce două tipuri de sindroame: intoxicație, ca rezultat al acțiunii multiplelor toxine elaborate de germen; infecție, care presupune proliferare microbiană, invazie și distrugeri tisulare. *S. aureus* este capabil să elaboreze o gamă largă de enzime și toxine: coagulază, lipază, hialuronidază, stafilokinază, termonuclează, serin-protează, enterotoxina, penicilinază, precum și mai multe tipuri de hemolizine (alfa, beta, gama). Un rol patogenic deosebit îl are coagulaza, care se leagă de protrombină și produce astfel conversia fibrinogenului în fibrină; coagularea intravasculară în teritoriul afectat conduce astfel la necroză tisulară ischemică.

## MORFOPATOLOGIE

Infecția pulmonară stafilococică produce, cel mai adesea, o **bronho-pneumonie tipică**, cu focare multiple și centru necrotic (abces central) care comunică cu lumenul bronșic sau, rar, o **pneumonie masivă** cu evoluție necrotizantă.

*Microscopic*, leziunile sunt bronșice și alveolare. Mucoasa bronșică este intens inflamată, prezentând infiltrare masivă cu neutrofile și posibil micro-abcese. Alveolele din jur sunt pline de un exsudat cu puțină fibrină și număr mare de neutrofile. În evoluție, există tendința formării de cavități, prin necroză tisulară și distrugerea pereților alveolari. La acest nivel aerul inspirat poate să pătrundă dar nu poate fi evacuat, astfel încât se creează cavități „suflate”. Aceste cavități cu perete subțire, destinse (*pneumatocele*) sunt *caracteristice* pentru infecția pulmonară stafilococică, în special la copii. Prin extensia infecției sau ruperea abceselor dispuse subpleural, se produc empiem sau piopneumotorax.

## TABLOU CLINIC

**Debutul bolii** la adult este, cel mai adesea, insidios, în câteva zile, cu febră moderată și tuse, eventual după un episod gripal. Ulterior febra crește, devine remitentă sau continuă cu frecvente frisoane, iar starea generală se

alterează. Bolnavul prezintă dispnee progresivă, durere toracică de tip pleural, tuse cu expectorație mucopurulentă cu striuri sanguinolente sau chiar franc hemoptică.

**La examenul obiectiv**, majoritatea pacienților au o alterare severă a stării generale, tahipnee, tahicardie, cianoză a buzelor și extremităților, dar fără herpes sau alterarea sensoriului.

Examenul toracelui arată semne fizice discrete, în discordanță cu severitatea manifestărilor generale. Se pot identifica zone de submatitate pe ambele câmpuri pulmonare cu raluri umede la acest nivel, sau numai diminuarea de murmur vezicular și raluri subcrepitante și crepitante bilateral. Rareori, după mai multe zile de evoluție, pot apărea semne de condensare francă, în unul sau mai mulți lobi. În toate formele anatomoclinice de stafilococie pulmonară, empiemul pleural sau chiar piopneumotoraxul sunt complicații comune, modificând tabloul clinic.

Bolnavii care fac o pneumonie stafilococică pe cale hematogenă, dezvoltă subacut o boală pulmonară, manifestată prin febră, tuse, dispnee, uneori hemoptizii. Manifestările clinice tind să fie mai estompate decât în pneumonia bronhogenică, diagnosticul fiind în mare măsură radiologic.

## DIAGNOSTIC

Prezumția de diagnostic se face pe datele epidemiologice și clinice, dar precizarea diagnosticului necesită examene bacteriologice și radiologice.

**Examenul sputei**, efectuat după colorația Gram, arată multe neutrofile și numeroși coci grampozitivi, intra- și extracelulari. Dacă numărul de germeni prezenți este mic, sau stafilococii nu sunt clar predominanți, atunci pneumonia stafilococică este improbabilă. Culturile din spută, pe agar sânge, identifică stafilococul aureus din coloniile de germeni, crescute în 24-48 ore; coloniile pigmentate galben au caractere hemolitice, germenii fiind coagulopozitivi. Bacteriemie și **hemoculturi pozitive** pentru stafilococ se întâlnesc mai ales la copii. Identificarea germeului se poate face și din lichidul pleural sau din alte focare septic.

**Modificările radiologice pulmonare** sunt variate. În forma sa tipică se constată *opacități infiltrative* în mai multe regiuni pulmonare sugerând focare bronhopneumonice. În interiorul macroopacităților se constituie una sau mai multe regiuni de hipertransparență, cu aspect tipic de *pneumatocele* la copii sau de multiple abcese cu perete subțire. Leziunile pulmonare sunt în stadii de evoluție diferite, ceea ce conferă un caracter polimorf imaginii radiologice (aspect de mozaic radiologic). Frecvent, la modificările pulmonare se asociază și o *opacitate pleurală*, determinată de prezența empiemului sau chiar aspect de *piopneumotorax* (mai ales la copii).

Formarea de pneumatocele sau abcese multiple reprezintă evoluția comună a infecției pulmonare stafilococice și nu o complicație a bolii sau o

dovadă a ineficienței terapiei. Marea majoritate a acestor imagini radiologice se șterg sub tratament și nu necesită tratament chirurgical, cu excepția empiemului pleural.

Rareori, pneumonia stafilococică apare radiologic ca *opacitate segmentară* (lobară); relativ rapid, opacitatea devine neomogenă, datorită formării de abcese.

## EVOLUȚIE. COMPLICAȚII

Pneumonia stafilococică este o boală gravă, cu o mortalitate ce depășește 15%. Mortalitatea este dependentă de virulența microorganismului, de severitatea bolii de bază, de statusul imun al gazdei, și este mai mare în pneumonia postgripală, în prezența leucopeniei sau a bacteriemiei.

Complicațiile sunt mai frecvente în forma de pneumonie bronhogenă. *Empiemul pleural* se dezvoltă la 15-40% din cazuri și impune drenaj chirurgical. *Formarea de abcese pulmonare sau pneumatocele* este comună, dar acestea, rareori, pot deveni foarte mari, afectând funcția pulmonară, sau se pot suprainfecta secundar. În aceste condiții, uneori este necesar drenajul chirurgical sau chiar lobectomia. *Pneumotoraxul* apare mai frecvent la copii și ridică probleme deosebite când se asociază cu empiem pleural. Uneori piopneumotoraxul este rezultatul unei *fistule pleuropulmonare*. *Meningita stafilococică*, cu sau fără abces cerebral concomitent, poate să complice rar o pneumonie stafilococică.

*Endocardita acută*, în special pe cordul drept, poate să apară într-o infecție pulmonară stafilococică, produsă pe cale hematogenă.

În pneumonia stafilococică sunt relativ frecvente și alte complicații ale pneumoniilor bacteriene, dar mai ales insuficiența respiratorie, tulburările hidroelectrolitice și șocul septic.

## TRATAMENT

Tratamentul pneumoniei stafilococice trebuie să fie *precoce, intens, complex și prelungit*, având în vedere terenul pe care survine și amploarea tulburărilor fiziopatologice pe care le produce (alterarea stării generale, tendința precoce la colaps și/sau insuficiența respiratorie).

**Tratamentul general** include corectarea insuficienței respiratorii (oxigenoterapie), a stării de deshidratare (perfuzarea de soluții saline și/sau glucozate), a hipotensiunii și șocului septicotoxic (dopamină sau izoproterenol, eventual corticosteroizi i.v.).

**Tratamentul antimicrobian** (antibiotic) se bazează pe diagnosticul înalt prezumtiv sau de certitudine al pneumoniei stafilococice. Până la obținerea rezultatelor examenelor bacteriologice și a antibiogramei, se va presupune implicarea unui stafilococ auriu rezistent la penicilină având în vedere că peste 80% din germeni elaborează penicilază.

Rezistența la penicilină este datorată producerii de betalactamază, o serin-peptidază care degradează enzimatic inelul de betalacompenicilina, inactivând astfel medicamentul.

a) În raport cu gravitatea pneumoniei, se vor folosi ca primă linie de tratament peniciline rezistente la betalactamază, asociate sau nu cu un aminoglicozid. În formele de gravitate medie, un singur antibiotic este suficient. Sunt astfel recomandate, în administrare i.m., i.v. sau în perfuzie: oxacilina (4-10 g/zi), nafcilina (6-9 g/zi) sau cloxacilina (4-6 g/zi). Methicilina, primă penicilină semisintetică betalactamază rezistentă nu reprezintă un antibiotic de prima intenție, deoarece în ultimul deceniu au crescut apreciabil sușele de *S. aureus* rezistente la methicilină; incidența rezistenței este în medie de 5%-10%, dar în unele spitale poate ajunge la 40%. Dacă pneumonia este severă, devine necesară asocierea unui aminoglicozid cu: gentamicină (3-4 mg/kg/zi), amikacină (15 mg/kg/zi), tobramicina (5-7 mg/kg/zi).

b) Ca alternativă la penicilinele betalactamază rezistente, se pot folosi în prima linie de tratament, cefalosporine de ex.: cefazoline i.v. (1-2 g la 8 ore), cefamandol i.m. sau i.v. (1-2 g la 4-6 ore) sau cefuroxime i.v. sau perfuzie (750-1000 mg la 8 ore) sau imipenem.

c) La bolnavii cu pneumonie severă și stare toxică sau cu rezistență dovedită a *S. aureus* la methicilină sau cu alergii la peniciline se va folosi vancomicina i.v. (1 g la 12 ore), singură sau în asociație cu aminoglicozid. Vancomicina este un antistafilococic bactericid, la care virtual, toți stafilococii sunt sensibili *in vitro*.

d) Se mai pot folosi: clindamicina i.v. (600-900 mg la 8 ore) sau lincomicina i.v. sau i.m. (600 mg la 8-12 ore). Pentru cazurile care nu răspund adecvat la tratament, se poate asocia rifampicină, care este eficientă pe stafilococii intracelulari.

*Durata tratamentului* infecției pulmonare stafilococice se întinde, în medie, pe 3 săptămâni. Defervescența bolii se produce încet și persistența unei subfebrilități pentru 1-2 săptămâni, dacă nu s-au identificat complicații septice —, nu necesită schimbarea regimului antibiotic. Dacă pneumonia stafilococică a survenit în contextul unei septicemii, durata tratamentului este de 4-6 săptămâni.

Empiemul pleural se tratează prin pleurotomie, aspirație pleurală și antibioterapie (pe cale generală și eventual și local).

## PNEUMONII CU GERMI GRAMNEGATIVI

### GENERALITĂȚI

Pneumoniile produse de germeni gramnegativi sunt în creștere, iar tipurile de germeni care le produc sunt din ce în ce mai numeroase. În afară de clasică pneumonia cu *Klebsiella pneumoniae*, alți numeroși germeni sunt

implicați în producerea pneumoniilor: *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Legionella pneumophila* etc.

În prezent pneumoniile cu germeni gramnegativi reprezintă 12-20% din pneumoniile contractate în afara spitalului și până la 50% din cele care survin în spital. Ele se întâlnesc, în special, la nou-născuți, la bolnavii cu spitalizări numeroase sau prelungite și care au primit antibiotice sau îngrijiri intensive, la bolnavii nespitalizați, dar cu apărare imunitară compromisă și scăderea capacității de epurare a căilor respiratorii. Germenii infectanți au originea în tractul gastrointestinal, în orofaringe, sau în mediul de spital. De multe ori, sușele care produc pneumonii sunt germeni gramnegativi „selecționați”, după tratamente prelungite sau necontrolate cu antibiotice și care au căpătat o rezistență deosebită la antibiotice. Printre factorii etiologici favorizanți ai acestor tipuri de pneumonii trebuie menționate: boli pulmonare cronice (bronșită cronică, bronșiectazii), stări postoperatorii (atelectazie și/sau depresia capacității *clearance*-ului respirator după anestezie); boli hematologice maligne (depresia capacității de apărare celulară sau imunitară, prin boală sau chimioterapie); alcoolism; persoane vârstnice; hipogamaglobulinemii câștigate; după unele infecții virale (gripă) și la persoane care cumulează condiții favorizante ale infecției.

Infecția pulmonară se produce, de regulă, pe cale bronhogenă, prin aspirarea particulelor de la nivelul nasofaringelui, unde germeni gramnegativi sunt colonizați inițial. Mai rar infecția se produce pe cale hematogenă de la un focar aflat la distanță.

Particularitățile pneumoniilor cu germeni gramnegativi sunt dependente nu numai de condițiile etiologice, dar și de efectele pulmonare și sistemice ale germenilor, în special ale endotoxinelor bacteriene. Acestea sunt o mixtură de componente ale membranei și peretelui bacterian, incluzând lipide, proteine, polizaharide. Eliberarea de endotoxine poate produce șoc toxic, activarea coagulării și fibrinoliză, leziuni endoteliale vasculare difuze și pulmonare și sindrom de detresă respiratorie acută a adultului (tabelul IX).

Acțiunea patogenă a bacteriemiei și a eliberării de endotoxine explică manifestările generale severe care se găsesc în unele forme de pneumonii cu germeni gramnegativi la persoane cu disfuncții imune, vârste extreme, boli cardiace sau pulmonare avansate. Frecvent, pneumoniile capătă aspectul clinic al unei infecții pulmonare cu complicații severe și amenințătoare (tabelul X).

Dintre diversele tipuri etiologice de pneumonii cu germeni gramnegativi, sunt de interes deosebit cele cu *Klebsiella pneumoniae*, cu *Haemophilus influenzae* și cu *Pseudomonas aeruginosa*, care sunt mai frecvente și ilustrează, fiecare în parte, un tip clinico-radiologic particular. În esență, diferențierea etiologică a acestor tipuri de pneumonii trebuie să se facă pe baza examenului bacteriologic al sputei, pe izolarea germenului din cultură și dovedirea patogenității sale.



TABELUL IX

**Principalele efecte ale endotoxinelor bacteriene**


---

Activarea complementului (prin C<sub>3</sub> sau calea alternă, inflamație)  
 Activarea factorului Hageman (fibrinoliză)  
 Coagulare locală  
 Eliberare de interleukin 1 (febră, activarea leucocitelor)  
 Activarea prostaglandinelor (activarea trombocitelor, vasoconstricție, activarea leucocitelor)  
 Activarea kininelor (hipotensiune)  
 Leziune endotelială (migrarea leucocitelor, TNF\*, coagulare)  
 Scăderea funcției surfactantului

---

\* *Tumor necrosis factor*

TABELUL X

**Manifestările principale posibile ale bacteriemiei cu germeni gramnegativi***Simptome și semne*

Febră, frisoane  
 Dispnee, tuse  
 Hiperventilație  
 Greață, vărsături  
 Alterarea stării de conștiință  
 Icter  
 Sângerare  
 Hemoptizie

*Clinic*

CID  
 Hipotensiune, șoc  
 Alcaloză respiratorie  
 Oligurie, anurie  
 Instabilitate hemodinamică, insuficiență cardiacă  
 Hipoxemie  
 Icter  
 Leucopenie, trombocitopenie  
 Ischemie gastrointestinală

---

**PNEUMONIA CU KLEBSIELLA PNEUMONIAE**

(pneumonia cu b. Friedländer)

**Etiologie.** Germenul implicat este *Klebsiella pneumoniae*, bacil gram-negativ, încapsulat și aerob. El poate fi saprofit al căilor respiratorii superioare, în special în afecțiuni cronice pulmonare, devenind patogen la bolnavii cu rezistență scăzută. Există multiple serotipuri de *Klebsiella pneumoniae*: serotipurile 1 până la 6 sunt cunoscute și sub denumirea de bacilul Friedlander (produce o pneumonie severă), pe când serotipurile 7 până la 80, datorită particularităților de patogenitate, produc pneumonii asemănătoare cu cele determinate de *E. coli*.

Incidența pneumoniei cu *Klebsiella pneumoniae* este variabil apreciată, ea reprezintă între 2% și 10% din pneumoniile care necesită spitalizare. Se

întâlnește mai ales la alcoolici, la bolnavii cu diabet zaharat, bronhopneumopatie cronică sau afecțiuni cronice, la persoane vârstnice, în serviciile de terapie intensivă respiratorie.

**Morfopatologie.** Leziunile pulmonare încep printr-o alveolită cu distribuție lobulară, dar se extind repede pe cale endobronhială, la fel ca în pneumonia pneumococică. Rapid se constituie o condensare pneumonică lobară cu predilecție în lobul superior drept. Relativ frecvent însă afectarea pulmonară este multilobulară (bronhopneumonică). Leziunea microscopică este de alveolită, cu exsudat conținând germeni, neutrofile și mononucleare. Leziunile evoluează rapid spre abcedare (datorită necrozei pulmonare) și formarea de cavități multiple. Afectarea pleurală este frecventă, de tip fibrinos, dar posibil și cu evoluția spre empiem pleural.

**Tablou clinic.** *Debutul* pneumoniei este de obicei brusc, cu febră, tuse și durere pleurală. Frisonul este inconstant. Tusea devine rapid productivă cu spută gelatinoasă sau franc hemoptoică; de obicei sputa capătă rapid aspect șocolatiu (element clinic de diagnostic).

Bolnavii au *starea generală* sever alterată, tahipnee, cianoză, uneori icter și tendință la colaps vascular datorită șocului toxic; de obicei lipsește herpesul și starea de conștiență este moderat afectată.

La *examenul fizic* al aparatului respirator se găsesc semne clasice de condensare, modificate însă de obstrucția bronșică prin spută gelatinoasă. Există o arie de matitate francă, diminuarea sau abolirea murmurului vezicular și raluri umede, variabile. Pot fi prezente semne de empiem pleural sau chiar de piopneumotorax.

**Diagnosticul** pneumoniei cu *Klebsiella pneumoniae* se face pe baza datelor clinice, circumstanțelor etiologice particulare și pe explorări paraclinice.

*Examenul sputei* arată polinucleare, neutrofile și extrem de numeroși bacili gramnegativi, scurți și capsulați, care pot fi confundați cu pneumococul. Culturile din spută, din aspiratul traheal sau din lichidul pleural arată același tip de germeni. *Hemoculturile* pot fi pozitive în 20-50% din cazuri.

*Leucocitoza* este prezentă la 2/3 din bolnavi, dar numărul de leucocite poate fi normal sau scăzut. Frecvent se dezvoltă o anemie normocitară și normocromă. Bolnavii pot avea hiperazotemie, hiponatremie, hiperbilirubinemie, semne de citoliză hepatică tranzitorie.

*Examenul radiologic pulmonar* este sugestiv. De obicei se găsește o opacitate masivă lobară („bloc negru”) situat predilect în lobi superiori sau segmentele posterioare, care bombează la nivelul scizurii. Opacitatea are frecvent evoluție spre abcedare (*abces unic* sau *multiplu*) datorită caracterului necrotizant al leziunii, alteori imaginea radiologică evidențiază *macroopacități diseminate*, nesistematizate sau confluențe (aspect pseudolobar) cu aceeași evoluție spre necroză, supurație și formarea de multiple abcese (forma bronhopneumonică). Pot fi prezente, de asemenea, semne radiologice de *revărsat pleural*.

**Evoluția** pneumoniei cu *Klebsiella pneumoniae* este foarte gravă din cauza terenului pe care survine, patogenității germenului și caracterului necro-

tizant al leziunii pulmonare. Chiar cu tratamentul antibiotic adecvat, mortalitatea poate atinge proporții mari (20-50%).

Numeroase **complicații** marchează evoluția bolii. *Empiemul pleural* sau, mai rar, *piopneumotoraxul*, sunt complicații clasice. În caz de tratament tardiv sau inadecvat, pneumonia are *tendință la cronicizare* și formarea de abcese *cronice multiple*, zone de scleroză pulmonară și bronșiectazii. Extensia pneumoniei prin contiguitate poate produce *pericardită purulentă*, iar diseminarea hematogenă *meningită* sau *artrită*. În perioada acută a bolii pot de asemenea apărea *insuficiență respiratorie acută*, *detresă respiratorie acută a adultului*, *șoc toxic*, *insuficiență renală*, *coagulare diseminată intravasculară* etc.

**Tratament.** Tratamentul pneumoniei cu *Klebsiella pneumoniae* include tratament antibiotic intensiv și imediat și măsuri terapeutice generale, ambele aproape egal de importante.

Cele mai multe tipuri de *Klebsiella* sunt sensibile la numeroase grupe de antibiotice: 1) cefalosporine, în special din generația a 3-a (cefotaxime, ceftriaxone, ceftizoxime, ceftazidine etc.); 2) aminoglicozide (gentamicina, tobramicina, amikacina); 3) peniciline noi (ticarcilina, mezlocilina, piperacilina); 4) fluoroquinolone (ciprofloxacine, pefloxacine, ofloxacine, enoxacine). Mai pot fi active trimetoprim/sulfamethoxazole și unele antibiotice bacterio-statice: cloramfenicol, tetraciclina.

*Alegerea antibioticului* se face inițial empiric, înainte de obținerea rezultatelor antibiogramelor, având în vedere gravitatea pneumoniei. La bolnavii cu stare generală relativ bună și cu o formă medie de pneumonie, se poate folosi un singur antibiotic, de preferat o cefalosporină (de ex. cefotaxime 1-2 g la 8-12 ore, ceftriaxona 1-2 g la 12-24 ore). În cazurile severe, se preferă un tratament combinat, în care un aminoglicozid (gentamicină 3-4 mg/kg/zi, amikacine 15 mg/kg/zi) se asociază cu o cefalosporină.

Sunt posibile și alte scheme terapeutice: fluoroquinolone singure sau asociate cu o cefalosporină sau un aminoglicozid; aminoglicozide în asociație cu penicilina cu spectru larg (amoxicilină, augmentin, ticarcilină etc.). Rar se pot folosi tetraciclina 2-3 g/zi, cloramfenicol (2 g/zi).

*Durata tratamentului* antibiotic este de minim 2 săptămâni (medie 3-4 săptămâni), și este în funcție de severitatea bolii și răspunsul clinic; tratamentul se prelungește în caz de abces extensiv, complicații septice sau tendință la cronicizare.

*Măsurile generale* terapeutice au o importanță deosebită: administrarea de oxigen pentru 1-3 zile; menținerea TA dacă se dezvoltă hipotensiune sau colaps (perfuzie de lichide sau soluții macromoleculare, dopamină); corectarea anemiei prin transfuzii de sânge; asigurarea permeabilității căilor respiratorii și eliminarea sputei vâscoase (mucolitice, hidratare corectă, drenaj postural, bronhodilatatoare).

În caz de complicații septice (pleurale, pericardice) sunt necesare măsuri specifice (evacuarea puroiului, drenaj chirurgical etc.).

## PNEUMONIA CU *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

*Haemophilus influenzae* este un germen gramnegativ prezent în rino-faringe, care determină suprainfecții bronșice la bolnavii cu bronșite cronice și bronșiectazii. Germenul poate produce pneumonii sau bronhopneumonii la persoane cu boli pulmonare cronice (BPOC, sindroame posttuberculoase, cancer bronșic etc.) la alcoolici, persoane cu hipogamaglobulinemie sau cu limfoproliferări maligne, infectați cu HIV și după splenectomie. În timpul epidemiilor de gripă incidența pneumoniei cu *H. influenzae* crește. Pneumonia poate apărea și la persoane aparent sănătoase, ea reprezentând 8-20% din cazurile de pneumonie câștigată în afara spitalului.

Boala se produce după colonizarea căilor respiratorii superioare cu *H. influenzae*.

**Tabloul clinic** la adult este al unei pneumonii cu debut gradat, de gravitate medie, însoțită sau nu de revărsat pleural. La persoanele cu imuno-deficiențe, la alcoolici și copii, debutul este tipic acut, cu frison, febră, tuse productivă și spută purulentă, dureri pleurale; tabloul clinic este asemănător cu al unei pneumonii pneumococice. Bacteriemia este frecventă în această situație, în special la copii.

Examenul radiologic frecvent arată o opacitate clasică de tip lobar sau infiltrate multilobulare, afectând, de obicei, câmpurile pulmonare inferioare. Un revărsat pleural se întâlnește până la jumătate din cazuri.

**Diagnosticul** se bazează pe examenul bacteriologic al sputei, sau, mai corect, pe izolarea germenului din aspiratul traheal, revărsatul pleural sau hemoculturi. *H. influenzae* poate fi identificat în sputa pacienților cu bronșită cronică, ca și din exsudatul faringian la persoane care nu au pneumonie. Metodele serologice, măsurând anticorpii anti *H. influenzae* (ELISA), cresc mult precizia diagnosticului pentru o infecție adevărată cu *Haemophilus*.

**Tratament.** Până în ultimii ani, ampicilina a constituit antibioticul de elecție pentru pneumonia cu *H. influenzae*. În multe cazuri însă, tulpinile de *Haemophilus* rezistente la ampicilină constituie majoritatea specimenelor izolate, astfel că acest antibiotic nu mai este indicat ca terapie inițială.

Alternativele cele mai recomandate, ca terapie inițială, includ ampicilina/sulbactam, cloramfenicol, cefalosporine din a 2-a sau a 3-a generație, trimetoprim-sulfametoxazol. Pot fi de asemenea active imipenem, azithromicina, claritromicina și fluoroquinolonele.

**Durata tratamentului** este în medie de 7 zile, dar răspunsul la terapie este dependent de prezența bacteriemiei, extensia leziunilor pulmonare și severitatea bolii de bază. În formele bacteriemice și cu teren sever afectat, mortalitatea poate atinge 20-30%.

## PNEUMONIA CU *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* (PIOCIANIC)

Pneumonia cu *P. aeruginosa* este o pneumonie rară la persoanele anterior sănătoase, reprezentând mai puțin de 10% din pneumoniile cu germeni

gramnegativi. Ea este frecventă la persoanele cu imunitate compromisă și reprezintă o a doua sau a treia formă etiologică, ca frecvență, de pneumonie nosocomială. Pneumonia este importantă prin particularitățile sale terapeutice și prin gravitate, mortalitatea atingând procente între 30 și 80%, în special în formele bacteriemice.

**Patogenie.** *P. aeruginosa* este cel mai important patogen din genul *Pseudomonas*. El contaminează mediile umede din spital, aparatura din unitățile intensive, aparatura de endoscopie, nebulizatoare, dispozitive și soluții pentru aerosoli. Germenul se găsește, de asemenea, tranzitor, pe tegumente și în tractul gastrointestinal la persoane sănătoase.

*P. aeruginosa* devine agresiv și patogen când bariera mucoasă este depășită (intubație traheală, sondă urinară etc.), după tratamente antibiotice necontrolate care scad funcția de protecție a florei bacteriene normale sau în condiții de scădere severă a apărării imunitare (SIDA, chimioterapie, hipogamaglobulinemie etc.). Pneumonia produsă de *P. aeruginosa* survine, astfel, în special în mediu de spital, la bolnavii cu afecțiuni severe tratați în unitățile intensive, la neoplazici tratați cu citostatice, hemopatii maligne – cu sau fără chimioterapie – hipogamaglobulinemii, arsuri întinse, infectați urinar. Infectarea plămânului cu *P. aeruginosa* se face prin aspirație sau aerosolizare. Germenul aderă prin pili săi de epiteliul respirator și produce un număr de enzime ca proteaze, elastaze, fosfolipaze, citotoxine și, foarte important, exoenzime (exoenzima A și S). În afara efectului inflamator și necrotizant local, proliferarea germeilor se poate continua cu bacteriemie, mai ales în condiții de imunitate compromisă. Sindromul septic produs de *P. aeruginosa* este similar cu sepsisul produs de alți germeni gramnegativi.

**Morfopatologia** leziunilor pulmonare se caracterizează prin constituirea unei *bronhopneumonii*, cu *necroze parenchimatoase* și *formarea de microabcese*. Leziunea microscopică constă dintr-o alveolită exsudativă cu infiltrat de polinucleare neutrofile sau mononucleare, necroză septală alveolară și vasculită (arteriolară, venulară) necrotizantă cu tromboză secundară.

**Tabloul clinic** este al unei *bronhopneumonii* sau *pneumonii cu stare toxică*. Bolnavii au torpoare sau confuzie, dispnee severă și cianoză progresivă. Febra poate fi de tip invers. Semnele clinice pulmonare sunt necaracteristice, și în 30-50% din cazuri infecția pulmonară evoluează cu empiem pleural. Formele de pneumonie bacteriemică, favorizate de neutropenie severă, îmbracă un aspect de boală fulminantă, cu toate semnele unei stări septice și eventual cu insuficiențe acute de organ. Aspectul radiologic se aseamănă cu cel produs de edemul pulmonar.

**Diagnosticul** se bazează pe datele clinice și de istoric, pe explorarea radiologică și examenul bacteriologic.

**Examenul radiologic** relevă aspect de bronhopneumonie, cu interesare predominantă în lobii inferiori; evoluția leziunilor este spre necroză și constituirea de microabcese sau abcese cu diametru de peste 1 cm. Pot fi prezente și leziuni infiltrative interstițiale și aspecte de revărsat pleural.

**Examenul bacteriologic al sputei** evidențiază germenul, dar frecvent microorganismul este prezent comensal la bolnavii care primesc tratament anti-

biotic. Diagnosticul bacteriologic are valoare mult mai mare, dacă germeul este identificat în secreția obținută prin puncție transtraheală, în exsudatul pleural sau în hemocultură.

Evoluția pneumoniei cu *P. aeruginosa* este severă, în absența unui tratament antibiotic prompt și ținut. Mortalitatea variază între 30%-100% în forma focală și este aprox. 80% în forma bacteriemică.

**Tratamentul** pneumoniei cu *Pseudomonas* cuprinde, de asemenea, ca și la alte pneumonii toxice, *tratament antibiotic și măsuri terapeutice generale*.

În tratamentul infecțiilor cu *P. aeruginosa* sunt eficace: 1) peniciline noi, cu spectru larg de acțiune (carbenicilina, ticarcilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina); 2) aminoglicozide (gentamicina, tobramicina, amikacina); 3) unele cefalosporine din a treia generație (ceftazidime, cefoperazone); 4) carbepe-neme (imipenem); 5) monobactami (aztreonam); 6) fluoroquinolone.

În formele focale, nonbacteriemice se poate folosi monoterapie: de ex. imipenem, carbenicilină, ticarcilină sau alte peniciline noi antipseudomonale. În pneumonia severă bacteriemică, este necesară asocierea de antibiotice, ca de ex. peniciline noi și aminoglicozide, fluoroquinolone și aminoglicozide, imipenem și aminoglicozide etc.

O schemă obișnuită cuprinde azlocilină i.v. câte 2 g la 8 ore sau ticarcilina/clavulanat i.v. câte 3 g la 4 ore sau aztreonam i.v. 2 g la 8 ore, și după caz, asociere cu aminoglicozide, în dozele uzuale.

Microorganismul *Pseudomonas* poate persista timp mai îndelungat în leziunile pulmonare necrotice, mai ales dacă tratamentul a fost mai scurt de 3 săptămâni, și poate fi astfel prezent în spută. În această situație trebuie precizat dacă persistența germenilor de spută se explică prin evoluția prelungită a pneumoniei sau prin persistența colonizării microbiene în tractul respirator. Separarea celor două situații se face pe datele clinico-radiologice (persistența leziunilor infiltrative și/sau microabceselor).

Măsurile de tratament general sunt similare cu cele folosite în pneumonia severă cu *Klebsiella pneumoniae*.

### PNEUMONIA CU *LEGIONELLA PNEUMOPHILA* (boala veteranilor)

Această formă particulară de pneumonie a fost identificată inițial în 1976, după o epidemie declanșată exploziv, la o Convenție a Veteranilor de război la Philadelphia. Ulterior s-a constatat că boala poate apărea atât epidemic cât și sporadic. Incidența pneumoniei cu *Legionella* este subestimată, boala fiind subdiagnosticată și ar reprezenta până la 4% din pneumoniile câștigate și aprox. 10% din pneumoniile nosocomiale. În SUA s-ar produce anual peste 20000 cazuri.

**Etiologie.** Pneumonia este produsă de un mic cocobacil gramnegativ, *Legionella pneumophila*. Până în prezent au fost identificate cel puțin 14 serogrupuri de *Legionella*; serogrupurile 1, 4 și 6 sunt cel mai frecvent implicate

în infecția umană. Germenul nu poate fi vizualizat pe un frotiu direct de spută colorat prin metoda Gram, dar poate fi bine colorat prin impregnare argentică (metoda Dieterle). El nu crește pe medii uzuale, dar poate fi izolat din spută, aspiratul traheal, lichid pleural, țesut pulmonar, în cazul în care se folosesc medii artificiale speciale.

**Epidemiologie.** Boala se poate întâlni sub formă sporadică, endemică și chiar epidemică. Majoritatea cazurilor de legioneloză se produc prin expunerea persoanelor receptive la aerosoli care conțin microorganismul (spitale, locuri de muncă industriale, hoteluri etc.). *Legionella* a fost izolată în sistemele de distribuție a apei de la robinet, sistemele de condiționare a aerului din hoteluri și spitale. Odată ce microorganismele au pătruns în sistemele de folosire și distribuție a apei, ele cresc și proliferază, la o temperatură optimă de 25-42°C.

Modul de transmitere al *Legionella* la om este probabil multiplu: transmitere prin aerosolizare, aspirație sau instilare directă în plămân în timpul explorărilor. Aspirația și microaspirația reprezintă modul cel mai frecvent de transmitere. Apariția cazurilor după anestezie generală sau după intubație traheală, după folosirea aparatelor de umidificare sau nebulizare sau după expunerea la aer condiționat, sunt elemente care susțin datele epidemiologice.

**Incidența** legionelozei depinde de gradul de contaminare a microorganismului în rezervoarele acvatice. Factorii de risc pentru apariția bolii sunt fumatul de țigarete, alcoolismul, bolile pulmonare cronice, vârsta avansată. Imunosupresia și transplantul de organe sunt factori de risc majori, explicând o parte din cazurile nosocomiale de legioneloză.

**Patogenie.** *Legionella* ajunge în căile respiratorii și plămân prin aspirație sau inhalare directă. Microorganismul are pili care mediază aderența sa de celulele epiteliale, dar poate fi eliminat prin activitatea mucociliară. Condițiile care reduc *clearance*-ul mucociliar (alcoolism, tabagism etc.), cresc astfel riscul de boală. *Legionella* ajunsă la nivel alveolar declanșează o reacție imunitară mediată celular, cu fagocitoză prin macrofage alveolare. Totuși, unele microorganisme nu sunt omorâte și proliferază intracelular, declanșând o reacție în lanț de multiplicare intrapulmonară. Depresia imunității mediate celular – ca în infecția cu HIV, transplantul de organe, tratamente cu glucocorticoizi – explică apariția mai frecventă a bolii în aceste condiții.

Sistemul imun umoral, cu producerea de anticorpi de tip IgM și IgG intervine mai târziu (câteva săptămâni), și este puțin eficace, neînhibând multiplicarea intracelulară a germenului.

**Morfopatologie.** Infecția pulmonară cu *Legionella* determină alveolită, cu fibrină, neutrofile și macrofage alveolare. Pneumonita realizată poate fi multifocală, cu inflamație lobulară nesistematizată sau poate avea extensie multilobară.

În 20% din cazuri se produc necroze centrale și constituirea de abcese.

**Tablou clinic.** Perioada de incubație este de aprox. 2-10 zile. Manifestările clinice sunt extrem de variate, de la forme inaparente (diagnosticate prin

seroconversie izolată) până la forme foarte grave cu leziuni infiltrative pulmonare difuze și insuficiențe multiple de organ.

*Manifestările respiratorii* sunt puțin caracteristice, variind între bronșită acută și pneumonită bilaterală. Bolnavii au febră, uneori frisoane, curbură, mialgii, cefalee, confuzie și tuse cu expectorație mucoasă, mucopurulentă sau franc hemoptoică.

Examenul fizic poate releva raluri de alveolită, de obicei bilaterală, dar posibil și semne de condensare. La 1/3 din bolnavi se găsesc semne de pleurezie mică; lichidul pleural este necaracteristic, cu predominanță limfocitară sau de polimorfonucleare neutrofile.

*Manifestările extrapulmonare* sunt de asemenea variate. Aprox. 15% din bolnavi au dureri abdominale și diaree, uneori precedând manifestările respiratorii. Mai pot fi întâlnite: splenomegalie, semne biologice de afectare hepatică, pericardită, miocardită. Manifestările neurologice pot fi predominante, cu cefalee, agitație, torpoare, delir sau semne de meningită aseptică.

**Diagnosticul** pneumoniei cu *Legionella pneumophila* este dificil, având în vedere aspectul polimorf al pneumoniei și dificultățile diagnosticului bacteriologic.

*Examenul radiologic* este nespecific și nu poate servi la diferențierea pneumoniei cu *Legionella*, de pneumoniile de alte etiologii. Se pot găsi opacități nesistematizate, unilaterale sau bilaterale, expresie a unor leziuni infiltrative alveolare și interstițiale, însoțite sau nu de revărsat pleural mic. La pacienții cu imunitate deprimată sau sub tratament cu glucocorticoizi leziunile se pot escava.

*Datele biologice* sunt cele de inflamație acută (VSH crescut, frecvent leucocitoză), dar pot fi prezente hiponatremie, creșterea SGOT, GPT și a FA, retenție azotată, hipofosfatemie.

*Examenul de spută* este nedagnostic, cu excepția tehnicilor speciale de examen folosind anticorpi marcați cu fluoresceină, deși reacția poate fi pozitivă (rar) și cu alte bacterii.

Diagnosticul de certitudine se obține prin cultura germenului pe medii selective, după recoltarea de spută sau lavaj bronhoalveolar, înainte de terapia antimicrobiană. Hemoculturile pot fi pozitive până la 20% din cazuri. Aprecierea titrului de anticorpi de tip IgM și IgG reprezintă o metodă curentă de diagnostic; creșterea de peste 4 ori a titrului este un criteriu definitiv, dar în prima săptămână de boală, numai 25-40% din pacienți au titruri crescute.

**Tratamentul** pneumoniei cu *Legionella* se face cu eritromicină, când există suspiciunea rezonabilă a acestei etiologii, după prelevările biologice necesare. În formele medii sau ușoare de boală, eritromicina se va administra per os, 2 g/zi, timp de 3 săptămâni; formele severe pot beneficia de eritromicină i.v., 2-4 g/zi. Dacă boala progresează sub tratament, se poate adăuga rifampicină 600-900 mg/zi.

În ultimii ani se folosesc noi macrolide: azithromicina (500 mg/zi), clarithromicina (500 mg  $\times$  2 ori/zi), roxithromicina (300 mg  $\times$  2 ori/zi), care au



o penetranță intracelulară și tisulară mai mare, precum și o toleranță digestivă superioară eritromicinei. Noile macrolide și în special azithromicina sunt de preferat în pneumonia cu *Legionella* la persoane cu imunitate compromisă, dar și în unele pneumonii cu aspect „atipic” sau chiar „tipic” asemănătoare cu legioneloza; ele sunt active pe *M. pneumoniae*, *Cl. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, germeni frecvenți în pneumoniile câștigate în afara spitalului.

De asemenea quinolonele (ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina) sunt eficiente în pneumonia cu *Legionella*, și par superioare eritromicinei. Ele nu au efect advers pe metabolismul ciclosporinei și sunt tratamentul de elecție la pacienții cu imunitate compromisă care iau acest medicament și au infecție pulmonară cu *Legionella*.

Răspunsul la tratament este rapid, dar ameliorarea poate fi lentă, iar în unele cazuri pneumonia se poate extinde și starea clinică agrava, în ciuda tratamentului. Astfel, se poate produce un sindrom de detresă respiratorie, colaps sau afectări rapide de organ (miocard, ficat).

Mortalitatea prin această formă de pneumonie este semnificativă la bolnavii imunodeprimați, neoplazici sau cu uremie cronică hemodializați.

## PNEUMONII CU GERMENI ANAEROBI

Pneumoniile cu germeni anaerobi sunt relativ rare față de cele cu germeni aerobi sau produse de alte microorganisme. În practică sunt deseori subdiagnosticate. Posibilități precise de diagnostic bacteriologic au apărut de la introducerea tehnicii aspirației percutane transtraheale, care recoltează secreții fără contaminarea produsului patologic cu flora orofaringiană normală și prin folosirea unor mijloace de recoltare și transport al produsului în condiții de anaerobioză.

*Germenii anaerobi sunt implicați în producerea pneumoniilor de aspirație* care sunt procese inflamatorii pulmonare rezultând din pătrunderea anormală a secrețiilor endogene sau a unor substanțe exogene în căile respiratorii inferioare. *Aspirația poate produce trei sindroame distincte*, cu aspect de pneumonită, care se pot asocia sau nu: 1) *atelectazie pulmonară*, rezultând din aspirarea de lichide sau solide, cu obstrucție mecanică și eventual reflexă de căi respiratorii; 2) *pneumonită chimică*, rezultând cel mai frecvent din pătrunderea de lichid gastric (sindrom Mendelson – pneumonie acidă) sau alte substanțe care inițiază o reacție inflamatorie pulmonară independentă de infecția bacteriană; 3) *pneumonie bacteriană*, cel mai frecvent produse de anaerobi, dar în care infecția pulmonară poate fi mixtă, anaerobă și aerobă. Astfel, pneumoniile cu germeni anaerobi reprezintă numai o parte din pneumoniile prin aspirație.

În sens restrâns, pneumonia prin aspirație se referă la dezvoltarea unui infiltrat pulmonar, urmând unui episod de aspirare evidentă sau unor factori de risc pentru aspirație.

**Etiologie.** Germenii anaerobi care produc pneumonii se găsesc ca o floră normală pe tegumente, în gură, tractul gastrointestinal și tractul genital feminin. Infecția pulmonară se produce cel mai frecvent prin aspirație și mult mai rar pe calea limfatică sau hematogenă. Deși există câteva sute de specii de diferiți anaerobi, numai puține specii s-au izolat din infecțiile pulmonare specifice: *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium nucleatum* și *Bacteroides melaninogenicus* (în prezent denumit *Prevotella melaninogenicus*). Bacilul fragilis pare a juca un rol mai mic. De semnalat că bacteriile anaerobe nespornulate care produc pneumonii sunt sensibile la penicilină, deși în ultimul timp s-a dovedit că aproximativ 15% din ele (în special *B. fragilis*) ar fi rezistentă la penicilină.

**Mecanismul principal** de producere a pneumoniilor cu germeni anaerobi este *aspirația* care survine în condiții foarte variate. Factorul decisiv în dezvoltarea infecției este volumul și caracterul materialului aspirat, precum și gradul de afectare a mecanismelor de apărare pulmonară. În mod normal, materialul inhalat este eliminat prin tuse, acțiunea cililor vibratili și macrofagele alveolare. Când aceste mecanisme sunt ineficiente se produce infecția, în special în cazul particulelor infectate mai dense sau mai mari, care fiind greu de eliminat determină obstrucție bronșică, atelectazie limitată și condiții de poluare microbiană. Factorii predispozanți ai infecției pulmonare sunt factorii de risc dependenți de gazdă și cei care țin de caracteristicile aspiratului.

Numeroase condiții patologice – neurologice, mecanice și contractile – cresc riscul de aspirație. La acestea se adaugă afecțiuni din sfera bucodentară (extracții dentare, gingivite, boală periodontală), amigdalectomie, infecții preexistente (sinuzite cronice, otite medii, mastoidite cronice) și în care sunt implicați germenii anaerobi.

Infecții pulmonare cu anaerobi pot surveni de asemenea în condițiile unor *boli pulmonare preexistente* (cancer bronșic, cu sau fără atelectazie, bronșiectazii, tuberculoză veche) sau în cadrul unor infecții extrapulmonare (abces subfrenic, peritonită etc.) prin diseminare limfatică sau hematogenă.

Pneumonia cu germeni anaerobi poate avea un *determinism unimicrobian*, dar frecvent sunt *infecții mixte*; se pot găsi astfel una sau mai multe specii anaerobe sau o combinație de microorganisme anaerobe și bacterii aerobe (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, germeni gramnegativi și în special *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*) acționând sinergic. Infecțiile mixte sunt mai ales prezente când boala s-a produs în mediu de spital, reflectând colonizarea căilor respiratorii superioare cu germeni potențial patogeni („tulpini de spital“, în special germeni gramnegativi).

Corespunzător mecanismului patogen principal – aspirația – infecțiile cu germeni anaerobi afectează cel mai frecvent segmentul posterior al lobului superior drept, mai puțin același segment din stânga, sau segmentele bazale ale lobilor inferiori.

**Tablou clinic.** Infecția pulmonară cu anaerobi, în special cea produsă prin mecanism de aspirație, poate îmbrăca patru tablouri clinice: 1) pneumo-

nie de aspirație; 2) pneumonită necrotizantă; 3) abces pulmonar cu anaerobi; 4) empiem pleural.

Forma inițială de boală este o *pneumonie de aspirație cu anaerobi*, relativ puțin diferită de o pneumonie bacteriană. Ea survine însă la persoane, deseori spitalizate, vârstnice, cu tulburări variate ale stării de conștiință sau de deglutiție. Debutul pneumoniei este aparent progresiv, fără frison, cu febră, tuse productivă și expectorație mucopurulentă, rareori cu miros fetid. Examenul clinic și radiologic descoperă o pneumonie segmentară, cu localizări particulare: segmentele posterioare ale lobilor superiori, segmentele superioare bazale ale lobilor inferiori, evident favorizate de factori gravitaționali. Examenul sputei este nedagnostic arătând multe leucocite polinucleare și floră mixtă, dar produsul recoltat prin puncție percutană transtraheală evidențiază fie numai germeni anaerobi nesporulați, fie o asociație a acestora cu germeni gramnegativi.

*Pneumopatia necrotizantă* poate urma în evoluția precedentei dar poate fi și fulminantă. Se caracterizează prin formarea de multiple cavități, cu diametrul mai mic de 2 cm, situate în mai multe segmente pulmonare. Pneumonia necrotizantă se însoțește frecvent de empiem pleural. Atât sputa, cât și puroiul pleural sunt fetide, la peste 1/2 din cazuri.

*Abcesul pulmonar cu anaerobi* este rezultatul unei infecții pulmonare prin aspirație, cu punct de plecare periodontal, dentar, sinusal. Tabloul clinic este cel clasic, sputa poate fi abundentă, fetidă, iar examenul bacteriologic arată predominanța anaerobilor orali. Abcesele pulmonare pot fi multiple sugerând un mecanism emboligen.

*Empiemul pleural* urmează de regulă unei pneumonii cu anaerobi, diagnosticată și tratată tardiv. Rareori însă, empiemul rezultă din difuziunea unei infecții subfrenice sau subdiafragmatice. Bolnavii sunt febrili, uneori anemici, au pierdere ponderală, spută purulentă și sindrom lichidian pleural, deseori închistat. Exsudatul pleural este caracteristic purulent și fetid. Evoluția empiemului depinde de tipul de leziune pulmonară însoțitoare, dar drenajul-aspirația pleurală și tratamentul antibiotic, deseori, stăpânesc procesul infecțios.

Uneori *pneumonia* cu anaerobi îmbracă un *aspect subacut* sau chiar *cronic*, la bolnavii diagnosticați tardiv. Leziunile pulmonare asociază necroza parenchimului, formarea de abcese dar și de țesut scleros, uneori empiem pleural prin fistulă bronhopulmonară. Aspectul general este al unei infecții sau supurații cronice, deseori confundată cu neoplasmul bronhopulmonar sau tuberculoza.

**Diagnosticul** pneumoniilor cu anaerobi este sugerat de: halenă, spută sau puroi pleural cu miros fetid; existența unei *pneumonii în condiții de producere speciale* (aspirație); evoluția relativ rapidă a pneumoniei spre abces unic sau abcese multiple; existența unui empiem pleural cu miros fetid, cu sau fără boală pulmonară însoțitoare. Nici una din aceste condiții nu este însă caracteristică pentru infecția cu anaerobi, cu excepția fetidității sputei sau lichidului pleural. Sputa recoltată după tuse este improprie diagnosticu-

lui bacteriologic pentru că există un mare număr de anaerobi în flora normală orofaringiană. Un element important de diagnostic îl reprezintă *examenul bacteriologic* efectuat din aspiratul transtraheal; materialul obținut trebuie transportat la laborator în condiții de anaerobioză (seringă fără bule de aer) și înșămânțat rapid pe medii de cultură speciale. Uneori infecția pulmonară este mixtă, atât cu germeni anaerobi cât și cu germeni aerobi, situație care poate schimba esențial terapia.

**Tratament.** Pneumoniile cu germeni anaerobi sunt *boli relativ grave*, implicând destrucții pulmonare, mai ales dacă nu sunt rapid diagnosticate și tratate. Rezultatele tratamentului depind în primul rând de precocitatea instituirii sale, dar și de eliminarea condițiilor etiologice speciale care au determinat boala. Infecția trebuie tratată intens și prelungit, altfel tinde să recidiveze dacă tratamentul este oprit prea curând.

În mod general, pneumoniile de aspirație, de severitate medie și care se produc în afara spitalului, sunt foarte probabil determinate de anaerobi orali (streptococi anaerobi, *F. nucleatum*, *P. melaninogenicus*), în general sensibili la penicilină. Pentru formele grave de pneumonie sau când infecția s-a produs în spital (aspirație produsă în spital) probabilitatea unei coinfectii cu un microorganism anaerob și un bacil gramnegativ virulent este maximă și terapia antibiotică trebuie să acopere ambele situații.

În mod curent, tratamentul începe empiric – cu penicilină – cu excepția formelor grave de pneumonie (necrotizantă sau cu stare toxică) sau a lipsei de răspuns terapeutic. Penicilina este activă pe majoritatea anaerobilor orali, cu excepția *B. fragilis*, la care rezistența la penicilină este relativ înaltă. Odată cu începerea tratamentului, este necesară recoltarea sputei în condiții speciale (pentru anaerobi) și precizarea sensibilității germenilor la antibiotice.

Penicilina se administrează în doze mari, 12-20 ml/zi, pe cale i.v., în două prize, la 12 ore. În ultimii ani se preferă asociația metronidazol + penicilină sau clindamicină. Unele date arată o mai mică rată de eșecuri la pacienții tratați cu clindamicină, în comparație cu penicilina pentru infecțiile pleuropulmonare cu anaerobi, astfel încât clindamicina tinde să reprezinte prima opțiune, și nu penicilina. Clindamicina este un antibiotic bacteriostatic care potențează opsonizarea și fagocitoza bacteriilor și are un efect prelungit pe creșterea bacteriană. El este activ pe majoritatea anaerobilor, inclusiv *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, streptococi microaerofili, majoritatea pneumococilor.

Durata tratamentului cu clindamicină, penicilină + metronidazol sau penicilină se întinde pe minimum 2 săptămâni, cu posibilitatea prelungirii la 4-6 săptămâni.

Pentru cazurile severe (stare toxică, necroze pulmonare, empiem pleural) și pentru pneumoniile survenite în spital, este de preferat asocierea la clindamicină a unui antibiotic activ pe bacilii gramnegativi. O astfel de asociere ar putea fi: clindamicină plus ciprofloxacina sau clindamicină plus aminoglicozid (tobramicina, amikacina). Mai pot fi prescrise: imipiem plus aminoglicozid; un singur antibiotic cu activitate pe anaerobi și bacterii gramnega-

tive (ex. ampicilina/sulbactam sau ticarcilin/clavulanate) sau asociații de antibiotice ca în pneumoniile nosocomiale.

În multe cazuri sunt necesare *măsuri suplimentare de tratament*: supurația pulmonară trebuie bine drenată, folosindu-se drenajul de postură, dezobstrucția și aspirația bronhoscopică. Empiemul pleural necesită drenaj chirurgical (toracotomie și tub de dren cu aspirare continuă sau discontinuă). Sindromul infecțios grav impune măsuri de reechilibrare hidroelectrolitică, oxigenoterapie, corectarea hipoproteinemiei. Se vor elimina de asemenea factorii favorizanți ai infecției pulmonare cu germeni anaerobi.

*Rezultatele tratamentului* pneumoniilor cu anaerobi sunt relativ bune: vindecarea cu tratament medical se obține practic la toți bolnavii cu abces sau pneumonii fără necroză; mortalitatea este posibilă, sub 10%, la bolnavii cu pneumonii necrotizante și empiem pleural, mai ales dacă terenul pe care survine boala este serios compromis.

## PNEUMONII ÎN INFECȚII VIRALE

Un mare număr de infecții virale determină, la copii și la adulți, manifestări respiratorii. Sindroamele clinice realizate pot fi: rinită, faringită, laringită, laringotraheobronșită (crup), traheobronșită și pneumonie. Fiecare din aceste sindroame clinice pot apărea izolate, sau mai adesea în combinație.

Determinările bronșice și pulmonare ale infecțiilor virale sunt cele mai importante din punct de vedere diagnostic și evolutiv. În afară de clasicele modificări morfologice de bronșită sau bronhobronșiolită – cu exces de secreție mucoidă, leziuni degenerative sau necrotice ale epiteliului ciliat, edem al mucoasei și infiltrat inflamator mononucleat – în unele infecții virale pot apărea pneumonite, predominant interstițiale. Ele se caracterizează prin infiltrat inflamator interstițial, predominant cu monocite, limfocite, plasmocite și prin modificări variabile de alveolită, cu minim exsudat (pneumocite și mononucleare) în spațiile alveolare. Leziunile morfologice tind să ocupe porțiunile bazale pulmonare și să aibă un caracter nesistematizat. Adesea ele se extind, căpătând un aspect infiltrativ bilateral. Modificările morfologice pulmonare, etichetate adesea interstițiale, sunt rezultatul efectului citopatic direct al virusurilor și fenomenelor inflamatorii induse de infecția virală. Agresiunea virală pulmonară poate reduce în plus capacitatea de apărare pulmonară favorizând apariția infecțiilor pulmonare secundare bacteriene, care pot trece pe primul plan al manifestărilor clinice.

Infecțiile virale care pot produce pneumonite sunt numeroase. În capul listei se găsesc gripa, varicela și rujeola. Determinări pulmonare pot apărea și în infecții cu: virusuri paragripale, virusul sincițial respirator, enterovirusuri (coxsackie, ecovirus), adenovirus, virusul herpetic, virus Ebstein Barr, virusul citomegalic, HIV etc.

O parte din pneumonitele virale apar în special la copii (de ex. virusul sincițial respirator), dar altele se întâlnesc la bolnavii cu imunitate compro-

misă (în SIDA, chimioterapie pentru boli hematologice maligne, neoplazii solide sau bolnavi cu transplante de organe). Pentru ultima categorie, infecția pulmonară cu virusul citomegalic sau cu virusul herpetic (de tip I sau II), sunt exemple tipice.

**Diagnosticul pneumoniilor virale** este sugerat de *datele clinice* și de *modificările radiologice*. Imaginea radiologică tipică constă în *trenuri hilifuge* iradiind de la hil către baze, unilateral sau bilateral. Leziunile infiltrative sau reticulonodulare au margini imprecise și structură neomogenă. Rareori ele capătă un aspect floconos cu macronoduli coalescenți, slab delimitați, pe fondul unei reduceri de transparență pulmonară. Modificările radiologice pulmonare nu au caracter lobar sau segmentar; se pot asocia cu imagini de revărsat pleural mic.

În majoritatea cazurilor, diagnosticul este întărit de examenul de spută, care arată prezența de celule mononucleare și foarte rare polinucleare, absența germenilor, precum și de *studiile serologice* (RFC, reacții de hemaglutinoinhibare).

## VARICELA

Varicela se complică cu afectare pulmonară, la nou-născuți, la aprox. 10% din adulți, la copii și adulți sub corticoterapie, precum și la persoane cu hemopatii maligne și deficite imune.

Afectarea pulmonară apare la câteva zile de la debutul rashului și poate îmbrăca 3 tipuri clinice: 1) boală ușoară sau subclinică, caracterizată numai prin semne de bronșită; 2) pneumonită moderată sau severă, cu tuse, dispnee progresivă, cianoză și posibile hemoptizii; 3) aspect de boală pulmonară gravă, cu dispnee maximă, cianoză și tablou de detresă respiratorie.

*Examenul fizic pulmonar* este de obicei sărac, cu puține raluri fine teleinspiratorii sau sibilante. În cazurile mai severe, sunt prezente raluri sibilante și ronflante, wheezing, variabil raluri fine inspiratorii sau diminuarea murmurului vezicular.

*Examenul radiologic pulmonar* arată infiltrate nodulare bilaterale, în câmpurile medii și inferioare, care în cazurile mai severe pot fi confluențe. Modificările radiologice sunt relativ rapid rezolutive (o săptămână) dar pot persista 2-4 săptămâni. *Examenul de spută* arată o predominanță de celule mononucleare și celule gigante, sau polinucleare și foarte puțini germeni.

*Examenul morfopatologic* relevă plămâni edematoși sau cu leziuni hemoragice. Microscopic se pun în evidență leziuni mixte interstițiale și alveolare, cu infiltrat mononuclear în septuri și perivascular, alveolită hemoragică și uneori formarea de membrane hialine în alveole.

*Evoluția pneumonitei din varicelă* este variabilă. Cazurile ușoare se vindecă în 10 zile, dar la bolnavii cu imunodepresie sau sub corticoterapie, sau la nou-născuți, evoluția poate fi gravă către deces. Mortalitatea la copii se asociază adesea cu infecție bacteriană secundară pulmonară, în special cu sta-

filococ. Suprainfecția bacteriană poate fi sugerată de apariția bruscă, în spută, a unui mare număr de polinucleare. La adulți, infecția bacteriană este neobișnuită și decesul se produce prin hipoxemie progresivă, secundară pneumonitei virale.

Tratamentul pneumoniei din varicelă se face cu acyclovir intravenos, chiar în condiții de sarcină. Famciclovirul reprezintă o alternativă la acyclovir, dar siguranța în timpul sarcinii nu a fost stabilită. La persoanele cu intoleranță sau rezistență la acyclovir, se poate recomanda foscarnet i.v. În caz de suprainfecție bacteriană se vor folosi antibiotice active pe stafilococ sau germeni gramnegativi.

Sunt necesare, uneori și alte măsuri de tratament general: administrarea de oxigen, uneori sub presiune pozitivă; posibil corticosteroizi i.v., deși rezultatele sunt controversate; medicație pentru facilitarea eliminării secrețiilor.

### RUJEOLA

Rujeola, în special la copii, poate determina mai multe tipuri de complicații pulmonare.

Cea mai frecventă, după bronșita acută, este *pneumonia interstițială virală*. Ea apare de obicei la câteva zile după rash și se manifestă prin febră, tuse cu spută mucoasă și adesea dispnee. Examenul fizic pulmonar este nerevelator, cu raluri sibilante sau puține raluri inspiratorii, dar radiologia evidențiază leziuni infiltrative lineare, iradiind de la hil spre regiunile bazale. Evoluția pneumonitei este în general bună, fără tratament specific, dar la copii poate fi urmată de constituirea bronșiectaziilor sau, foarte rar, de deces.

Rujeola se poate complica de o *pneumonie bacteriană secundară*, la 5-7 zile de la debutul rash-ului și după ameliorarea manifestărilor clinice de rujeolă. Germenii cel mai frecvent implicați sunt *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* și *H. influenzae*.

Infecția cu virusul rujeolos este asociată cu un tip special de pneumonie: *pneumonia cu celule gigante*. Ea se caracterizează din punct de vedere morfologic prin infiltrat interstițial cu mononucleare, proliferarea celulelor alveolare și prezența de celule gigante cu incluzii intracelulare și intracitoplasmice.

Acest tip de pneumonită poate urma unei rujeole tipice sau se poate produce fără evidența unei infecții cu virus rujeolic. Virusul poate fi izolat din tractul respirator pentru o lungă perioadă de timp.

### PNEUMONIA DIN GRIPĂ

Gripa este o boală virală acută a căilor respiratorii superioare și/sau inferioare, însoțită variabil de semne generale. Este cea mai frecventă cauză de infecție respiratorie, responsabilă de zeci de milioane de cazuri anual, pe întreg globul, mai ales în anotimpurile reci. Boala poate surveni sporadic, endemic sau sub formă de mari epidemii sau pandemii.

## ETIOPATOGENIE

Există mai multe grupe de virusuri gripale – tip A, B și C, cu caractere antigenice speciale, dar virusurile din grupa A sunt răspunzătoare de cea mai mare morbiditate și de cele mai multe complicații și decese. Ele determină epidemiile mai importante și pandemiile, care survin la intervale relativ mari de timp (10-30 ani), după schimbări importante la nivelul proteinelor de suprafață ale virusului (hemaglutinine și neuroaminidaze). Variațiile antigenice ale hemaglutininelor și neuroaminidazei determină apariția unui subtip de virus, față de care puține persoane au o imunitate de protecție.

Infecția virală se transmite pe cale respiratorie, prin mici particule sub formă de aerosoli (cu diametru mai mic de 10  $\mu$ m), formate datorită eliminării prin tuse a secrețiilor respiratorii infectate. Aerosolii pot rămâne suspendați în aer mai multe ore, ceea ce explică contagiozitatea și răspândirea explozivă a infecției virale. Infecția cu virus gripal afectează mucoasa și structurile respiratorii la diverse nivele: celulele epiteliale ciliate, celulele glandulare mucoase, celulele alveolare și macrofagele. Se pare că neuroaminidaza virală scade vâscozitatea stratului mucos și lasă descoperiți receptori de suprafață pentru pătrunderea virusului în celule.

În celulele infectate replicarea virală are loc în 4-6 ore, după care virusurile sunt eliberate infectând celulele adiacente. Astfel, infecția se răspândește în câteva ore, de la câteva focare la un mare număr de unități respiratorii.

Histologic, celulele infectate suferă modificări degenerative, celulele ciliate se necrozează și se descuamează în lumen și în final se produc modificări inflamatorii în căile aeriene inferioare, infiltrat cu celule mononucleare și edem submucos. Răspunsul gazdei este local și general și cuprinde anticorpi umorali, antigeni locali, răspuns imun mediat celular, interferon. Anticorpii elaborați pot fi măsurați prin hemaglutinoinhibare (HAI), fixarea complementului (RFC), sau prin cercetarea anticorpilor neutralizanți și a anticorpilor antineuraminidază.

*Manifestările respiratorii* ale infecției gripale includ de regulă semne de catar nazal, faringită, elemente de traheobronșită, asociate cu febră, cefalee, mialgii și artralгии. Există însă un larg spectru de prezentare a bolii, de la forme ușoare asemănătoare cu guturaiul, până la forme intens febrile, cu stare de prostrație, semne respiratorii puține sau absente și complicații nervoase sau cardiace. De regulă gripa sporadică nu produce manifestări pulmonare semnificative și examenul radiologic pulmonar este normal.

În situații speciale, mai ales în perioadele epidemice, apar manifestări pulmonare adesea severe sau mortale, și care pot fi considerate adevărate complicații pulmonare. Ele pot fi de 3 tipuri: 1) pneumonia virală primară; 2) pneumonia bacteriană secundară; 3) pneumonia mixtă viro-bacteriană.



## 1. PNEUMONIA VIRALĂ PRIMARĂ

Survine mai ales la vârstnici, la persoane cu afecțiuni pulmonare cronice, la cardiopați cu stază pulmonară (în special stenoza mitrală) și uneori la femei însărcinate.

*Clinic*, după un debut gripal tipic, la 24-36 ore se instalează dispnee progresivă, cu tahipnee și respirație superficială, expectorație spumoasă cu striuri sanguinolente sau mai rar hemoptizii. În scurt timp apare detresă respiratorie, cu tahipnee, sete intensă de aer, tahicardie, cianoză și manifestări generale de hipoxemie severă, necorectabile prin administrare de oxigen.

La examenul fizic, pe fondul unui murmur vezicular aspru bilateral, se găsesc raluri inspiratorii la baze; pe măsură ce boala progresează ralurile inspiratorii devin difuze, pot apărea sibilante și prelungirea expirației. De regulă nu există semne de condensare pulmonară.

*Examenele de laborator* uzuale arată la majoritatea bolnavilor o leucocitoză marcată și creșterea neutrofilelor imature – sugerând o pneumonie bacteriană – dar în spută majoritatea celulelor sunt mononucleare, iar flora microbiană este extrem de săracă.

*Radiologic* se constată opacități infiltrative extensive, interstițiale și alveolare, care iradiază de la hil, în câmpurile pulmonare medii și bazale, sugerând un edem pulmonar de origine cardiacă. Imaginile pulmonare pot fi rapid evolutive, cu tendință de opacifiere a ambilor plămâni („ imagine de plămân alb“) și se pot asocia cu revărsate pleurale mici, în marea cavitate sau interlobar.

Din punct de vedere *fiziopatologic*, pneumonia virală primară este o varietate de sindrom de detresă respiratorie acută, caracterizat printr-o hipoxemie progresivă. Pot fi însă prezente și manifestări extrarespiratorii gripale ca miocardita, pericardita, meningoencefalita, insuficiența renală. *Anatomopatologic*, în cazurile fatale, se găsesc modificări de edem pulmonar acut non cardiogen (edem pulmonar lezional), cu spațiu alveolar ocupat de edem și marcată reacția inflamatorie în septuri, cu infiltrat cu mononucleare și neutrofile. Adesea se găsesc hemoragii intraalveolare, trombi de fibrină în capilare și, element important, formarea de membrane hialine aceluare la nivelul alveolelor și în ductele alveolare. De regulă nu se găsesc elemente de infecție bacteriană și elemente de insuficiență cardiacă congestivă. Din plămânul cu astfel de leziuni se izolează de regulă virusul gripal.

Pneumonia gripală primară are un prognostic sever și mortalitate mare, datorită insuficienței respiratorii acute, tendinței de a dezvolta hipotensiune, CID și insuficiență renală acută. În cazurile cu evoluție favorabilă, se poate dezvolta ulterior o fibroză pulmonară.

*Tratamentul* pneumoniei gripale primare vizează corectarea tulburărilor fiziopatologice. Oxigenoterapia se va institui imediat, pe sondă nazală sau mai bine prin respirație asistată sub presiune pozitivă. Se pot încerca: administrarea de corticoizi i.v. în doze mari (800-1 000 mg hemisuccinat de

hidrocortizon), amine simpatomimetice pentru controlul hipotensiunii arteriale (dopamină), soluții macronucleare. Când nu se poate exclude o suprainfecție bacteriană, se vor folosi și antibiotice care sunt active împotriva *S. aureus*, *S. pneumoniae* și *H. influenzae*. De regulă pneumonia gripală virală se tratează după principiile terapeutice din detresa respiratorie acută a adultului.

## 2. PNEUMONIA BACTERIANĂ SECUNDARĂ

Este cea mai frecventă complicație pulmonară a infecției gripale, și este responsabilă de creșterea mortalității constatată în pandemiile gripale din 1918-1919, 1957-1958 și 1968-1969. Infecția bacteriană este favorizată de virusul gripal care produce o depresie a mecanismelor de apărare locală respiratorie, cu lezarea aparatului ciliar, întârzierea mobilizării leucocitelor și a fagocitării bacteriene.

Germeii care determină pneumonii sunt microorganisme care coloniizează nasofaringele, dar în special stafilococul auriu – responsabil de 15-30% din pneumoniile bacteriene postgripale – pneumococul, *Haemophilus influenzae*, și mai rar streptococi piogeni, *E. coli*, *Klebsiella* și coci anaerobi. De regulă, există un teren favorizant al infecției inițial virale și apoi bacteriene, reprezentat de afecțiuni pulmonare cronice, cardiopatii cu insuficiență cardiacă și vârstă avansată.

*Tabloul clinic* este relativ tipic, cu o primă perioadă de gripă definită, cu evoluție comună și afebrilitate după câteva zile. O a doua perioadă urmează la 3-7 zile după infecția gripală aparent vindecată, cu recurența febrei, uneori însoțită de frisoane, durere toracică de tip pleuritic, tuse productivă și spută hemoptoică sau purulentă. La 1/3 din cazuri, pneumonia bacteriană secundară apare în continuarea gripei inițiale, fără un aspect difazic tipic.

Examenul clinic relevă, pe fondul unei bronșite acute, un sindrom de condensare, care la examenul radiologic se obiectivizează a fi, cel mai adesea, lobar sau segmentar.

Examenul sputei arată aproape aspect de cultură bacteriană și multe leucocite polinucleare, iar cultura sputei izolează germeni implicați.

*Diagnosticul* pneumoniei bacteriene secundare este relativ ușor în cazurile tipice, atunci când există istoric foarte recent de gripă, tablou clar de pneumonie segmentară și examen de spută concludent. Mai dificil este diagnosticul etiologic al pneumoniei, care poate avea implicații pentru alegerea tratamentului antibiotic.

*Tratamentul* se face în primul rând cu antibiotice, selecția acestora făcându-se până la obținerea rezultatelor examenelor bacteriologice, dintre acelea care au acțiune antistafilococică (oxacilină, nafcilină, vancomicină și cefalosporine din generația a 3-a) sau pe germeni gramnegativi.

La persoane anterior sănătoase pneumonia secundară din gripă are ca etiologie, cel mai frecvent, *S. pneumoniae*; tratamentul este similar în aceste cazuri cu cel din pneumonia pneumococică.

Sunt necesare și celelalte măsuri terapeutice care se aplică în pneumoniile bacteriene severe.

### 3. PNEUMONIA MIXTĂ VIRALĂ ȘI BACTERIANĂ

Este de asemenea o complicație pulmonară frecventă a gripei. Ea conține elemente, care rezultă din pneumonia primară și secundară din gripă.

Bolnavii pot avea o progresie gradată a bolii respiratorii, care în loc de vindecare rapidă se agravează, sau după o ameliorare tranzitorie a manifestărilor gripale dezvoltă simptome care sugerează o pneumonie.

*Tabloul clinic* include febră, variabil frisoane, tuse productivă purulentă sau hemoptoică, durere pleurală, dispnee. La examenul fizic pot fi prezente: tahipnee, cianoză, raluri sibilante difuze, semne de condensare pulmonară, wheezing, dar semnele de condensare pulmonară locală pot lipsi.

*Examenele de laborator* uzuale arată în majoritatea cazurilor o leucocitoză marcată, cu predominanța leucocitelor polinucleare adulte și imature, dar uneori și leucopenie, semn de prognostic sever. Examenul de spută arată multe polinucleare și o abundență de bacterii, dar din spută se cultivă atât virusul A cât și bacteriile implicate. La aprox. 50% din bolnavii cu pneumonie mixtă virobacteriană, se identifică stafilococ auriu.

*Examenul radiologic* arată opacități infiltrative difuze, similare cu cele întâlnite în pneumonia gripală primară sau o combinație de opacități infiltrative difuze și condensări segmentare sau lobare.

*Tratamentul* acestei forme de pneumonie, cu evoluție severă și mortalitate până la 50% din cazuri, include măsuri de terapie intensivă respiratorie și eventual cardiocirculatorie, administrarea de antibiotice eficiente pe stafilococii penicilinorezistenți.

Complicațiile pulmonare ale gripei se pot însoți de alte determinări extrapulmonare. Sindromul Reye apare mai frecvent în gripa B, la copii între 3-16 ani. Miocardita și pericardita au rareori expresie clinică și se întâlnesc mai ales la bolnavii cu o afecțiune cardiacă de bază. Complicațiile neurologice sunt rare în prezent și pot fi de tipul encefalitei, mielitei transverse și sindromul Guillain-Barré.

*Tratamentul gripei necomplicate este simptomatic.* Se prescrie de regulă: corectă hidratare, paracetamol, preparate de codeină, când tusea este supărătoare, decongestionante nazale. La persoanele sub 18 ani este recomandabil să nu se administreze salicilați, din cauza posibilei asociații ale acestora cu sindromul Reye.

Se pot folosi *medicamente antivirale*, dar acestea par puțin eficiente în tratamentul complicațiilor pulmonare ale gripei. În tratamentul gripei A instale, amantadina în doze de 200 mg pe zi reduce intensitatea și durata febrei, a manifestărilor generale și produce o rezoluție mai rapidă a manifestărilor respiratorii. Medicamentul trebuie început în maxim 2 zile de la debutul bolii și administrat câteva zile (3-5 zile). Rimantadina, medicament înrudit cu

amantadina, are eficacitate similară, dar efecte secundare neurologice mai reduse (penetrare în sistemul nervos redusă). Ribavirina, agent antiviral activ față de o varietate de virusuri, s-a dovedit de asemenea eficace în gripa cu virus A și B, atunci când este administrat în aerosoli, deși este relativ ineficace în administrare orală.

Gripa poate fi parțial provenită (protecție de la 50-80%) prin folosirea vaccinului antigripal cu virus inactiv, administrat anual și adaptat schimbărilor antigenice ale virusurilor gripale. Vaccinarea este recomandată în special la bolnavii cu afecțiuni cardiace și respiratorii cronice, la persoane aflate în spitale de bolnavi cronici și la personalul medical.

Amantadina și rimantadina s-au arătat de asemenea eficace în profilaxia gripei A, la persoanele cu risc de a face gripă severă sau la care vaccinarea a fost ineficace din cauza modificărilor antigenice ale virusului circulant. Doza folosită pentru amantadină este de 100-200 mg/zi și ea trebuie aplicată prompt când este detectată activitatea epidemică a gripei A sau cât mai aproape de contactul infectant. Chimioprofilaxia se întinde pe toată perioada epidemiei.

## PNEUMONIA ÎN INFECȚIA CU CHLAMIDII (ornitoza-psitacoza)

*Chlamydia psittaci* produce o boală pulmonară acută denumită genetic ornitoză sau psitacoză. Alte specii de Chlamidii însă produc infecții cu localizări foarte diverse. Astfel *C. trachomatis* este un germen patogen în special pentru ochi și tractul urogenital și este responsabil de unele uretrite, epididimite, infecții pelvine, limfogranulomatoza venerică, conjunctivite, trachom etc. În rare ocazii *C. trachomatis* produce și pneumonii, la nou-născuți și la adulți cu imunodepresie. *C. pneumoniae*, o specie rară de Chlamidii, produce faringite acute, sinuzite, bronșite și pneumonii, în special la persoane tinere. Boala se confundă cu infecția produsă de *C. psittaci*.

**Etiologie. Patogenie.** Chlamidiile sunt obligator microorganisme intracelulare, mai mari și mai complexe decât virusurile, care au un discret perete celular și conțin ADN, ARN, ribozomi și astfel sintetizează proteine. Ele sunt sensibile la unele antibiotice antibacteriene.

*C. psittaci* produce în principal o boală infecțioasă la unele specii de păsări denumită generic psitacoza sau „febra papagalilor”. Transmiterea infecției de la păsări la om se face prin secrețiile și dejecțiile de la păsările infectate (porumbei, papagali, canari, turturele, fazani, găini). *C. psittaci* este un microorganism relativ rezistent și poate rămâne infecțios, câteva luni, în dejecțiile aviare uscate. Au fost semnalate transmiterea psitacozei de la om la om, dar această situație pare foarte rară față de transmiterea de la unele aviare la om.

Psitacoza poate fi considerată ca o boală ocupațională, întâlnindu-se mai ales la crescătorii de papagali, porumbei, canari sau alte păsări exotice, dar

de regulă se întâlnește rar și sporadic. Multe cazuri rămân probabil nediagnosticate și încadrate ca pneumonite cu etiologie neprecizată.

Calea de infectare cu *C. psittaci* este respiratorie; prin inhalarea de pulberi; microorganismul diseminează repede și ajunge în celulele reticuloendoteliale din ficat și splină. După replicarea locală în fagocitele mononucleare, se răspândește hematogen în plămân și alte organe. Boala clinică începe după această bacteriemie, cu o perioadă de incubație de 1-2 săptămâni.

**Morfopatologie.** Afectarea pulmonară este atât interstițială cât și alveolară. Pereții alveolari, țesutul interstițial și perivascular pulmonar, sunt îngroșate și edemațiate. Infiltratul inflamator este predominant cu limfocite și spațiul alveolar este ocupat de lichid, eritrocite și limfocite. Macrofagele alveolare infectate conțin incluzii citoplasmatiche caracteristice. Se poate produce necroză septală și hemoragii, explicând apariția hemoptiziilor.

Epiteliul respirator bronșic și bronșiolear rămân neafectate, dar unele modificări inflamatorii nespecifice se pot găsi, în special, la nivelul pleurei, miocardului, splinei și ficatului.

**Tablou clinic.** Tabloul clinic al psitacozei este extrem de variabil. După o incubație de 7-14 zile, boala poate începe gradat, în câteva zile sau brusc, cu frison și febră. Cefaleea tenace, mialgiile și febra pot fi manifestările predominante.

De la debut sau după câteva zile de febră, apare tuse neproductivă sau cu o spută mucoidă sau chiar hemoptoică.

**Examenul clinic** este în general sărac și pot exista semne radiologice, fără ca vreo anomalie să fie detectată la examenul fizic pulmonar. Se pot găsi însă raluri sibilante sau un focar bazal, de raluri inspiratorii, fără semne de condensare francă. De obicei ralurile sunt mai nete și mai numeroase, pe măsura progresiei bolii. La puțini bolnavi apare un revărsat pleural mic sau moderat. Sunt posibile și forme mai severe de pneumonită cu afectare lobară sau bilobară. Rareori sunt prezente simptome de infecție respiratorie superioară, epistaxis și adenopatie cervicală.

**Afectarea extrapulmonară** poate fi de asemenea prezentă, realizând tablouri clinice polimorfe: frecătură pericardică, icter, splenomegalie (la 10% până la 70% din bolnavi), manifestări de meningoencefalită, tulburări acute gastrointestinale, febră de origine nedeterminată etc.

**Explorări paraclinice.** *Examenul radiologic pulmonar* relevă elemente mai importante și mai numeroase decât cel clinic. De obicei se găsesc leziuni infiltrative, nesistematizate, omogene, unilaterale sau bilaterale sau infiltrate reticulare imprecise radiind din regiunea hilară spre segmentele bazale pulmonare. Mai rar se constată opacități lobare sau segmentare, atelectazii limitate, leziuni nodulare imprecise, semne de revărsat pleural sau adenopatie mediastinală.

**Examenele biologice uzuale** sunt puțin modificate: numărul de leucocite este normal sau ușor crescut; VSH crescută moderat. Alte anomalii posibile include creșterea transaminazelor și a enzimelor musculare, hiperbilirubinemie și proteinurie.

*Testele de diagnostic specific* sunt cele de izolare a *C. psittaci* din spută, țesuturi sau exsudate sau teste serologice. Microorganismul este prezent în sânge în faza acută a bolii și în secrețiile bronșice mai multe săptămâni. Studiile de izolare a microorganismului sunt dificile, necesită metode de laborator speciale (culturi de țesuturi sau ouă embrionate), astfel că testele serologice sunt folosite pentru confirmarea diagnosticului.

Reacția de fixare a complementului pentru *C. psittaci* la un titru mai mare de 1/16 într-o boală pulmonară acută are valoare diagnostică. Titrul de anticorpi specifici crește de cel puțin 4 ori, la aprox. 3 săptămâni de la debutul bolii, dar această creștere poate fi întârziată câteva săptămâni, în cazul unui tratament precoce cu tetraciclină. Pot exista însă teste de fixare a complementului fals pozitive, în cazul infecției cu *Coxiella burnetti* și *Legionella pneumophila*.

**Evoluție. Complicații.** Psitacoza este o boală care evoluează spontan sau mai rapid sub tratament specific spre vindecare într-o perioadă de 10 zile. Evoluția complicată și determinările extrapulmonare sunt semnalate din ce în ce mai frecvent.

*Afectarea sistemului nervos central* se poate manifesta prin cefalee tenace, delir, meningoencefalită sau meningită limfocitară.

*Determinările cardiace* pot fi de tip pericardită, miocardită sau chiar endocardită. *Afectarea hepatică* variază de la ușoară la letală și se găsește în cazurile de psitacoză severă. Au fost semnalate de asemenea numeroase alte complicații extrapulmonare: proteinurie, oligurie și semne de glomerulonefrită; anemie hemolitică cu reacția Coombs pozitivă; coagulare intravasculară diseminată; splenomegalie; tiroidită.

Mortalitatea prin psitacoză este posibilă, la mai mult de 1% din bolnavi, în special prin afectare pulmonară și sindrom de detresă respiratorie acută.

**Tratament.** Antibioticul de elecție în psitacoză este tetraciclina, dar poate fi folosită eritromicina, cu eficacitate egală, la persoanele care tolerează greu tetraciclina. Tetraciclină în doză de 2 g/zi ameliorează manifestările bolii în 1-2 zile după instituirea terapiei, dar aceasta trebuie continuată pentru 10-14 zile. În cazurile severe, cu insuficiență respiratorie sau complicații extrapulmonare, sunt necesare măsuri speciale de terapie intensivă (oxigenoterapie, eventual corticoterapie, corectarea dezechilibrelor biologice etc.).

## FEBRA Q

Febra Q este o boală infecțioasă determinată de *Rickettsia burnetti*, astăzi denumită *Coxiella burnetti*, caracterizată printr-o stare febrilă cu durată de 2-4 săptămâni și pneumonită interstițială. Spre deosebire de alte rickettsioze, boala nu se asociază cu manifestări cutanate (exantem) sau reacție Weil-Felix pozitivă.

**Etologie. Patogenie.** *Coxiella burnetti* este un microorganism care crește intra- și extracelular în țesuturile vii și care parazitează insecte, rozătoare, ani-

male domestice și sălbatice, în special *vaca* și *oaia*. Febra Q umană se produce prin inhalarea de pulberi infectate, prin spălarea materialelor infectate și posibil prin laptele contaminat. Infecția cu *C. burnetti* apare episodic și rareori în mici epidemii, prin transmiteri animal-om (de ex. abatoare). Sunt expuși la infecție persoanele care lucrează în abatoare, veterinarii și alte profesii care vin în contact cu animalele infectate. Nu există dovezi ale transmiterii interumane.

După inhalare, microorganismul se multiplică în plămâni și apoi diseminează hematogen în alte organe.

*Leziunile histologice* produse se caracterizează printr-un exsudat cu mononucleare, spre deosebire de exsudatul cu polinucleare neutrofile din infecțiile bacteriene. La nivelul plămânului leziunile predominante sunt interstițiale, cu îngroșarea și infiltrarea pereților alveolari cu macrofage, limfocite și plasmocite și mic exsudat alveolar format în special din mononucleare. Leziuni difuze se pot găsi în pericard, ficat, splină, creier și rinichi. Rareori *C. burnetti* determină o endocardită infecțioasă, și microorganismul poate fi izolat din leziunile valvulare.

**Tablou clinic.** *Perioada de incubație* este de aprox. 20 zile (între 14-28 zile), după care apare o boală febrilă, în general benignă, cu durată de 1-3 săptămâni. Manifestările principale sunt: febra, cefaleea și mialgiile. Apariția pneumonitei este marcată prin tuse moderată (la aprox. 50% bolnavi), de obicei neproductivă sau cu spută mucoasă și dureri toracice de tip pleuritic (la aprox. 30% din bolnavi).

*Examenul clinic* este puțin sugestiv. Bolnavii sunt febrili, cu starea generală bună sau mediocră și au, de obicei, disociație puls-temperatură. Se pot găsi la auscultație raluri fine inspiratorii, unilateral sau bilateral, predominant bazal și foarte rar semne de condensare pulmonară limitată sau de revărsat pleural mic. Clinic, pneumonia pare limitată și răspunde rapid, în câteva zile la tratament. La un număr mic de bolnavi, se pot găsi asociate semnelor de pneumonită, splenomegalie, hepatomegalie, redoarea cefei, rash maculo-papular.

*Examenul radiologic pulmonar* relevă modificări mai mari decât sugerează examenul clinic. De regulă se găsesc infiltrate difuze, predominant bazale, asemănătoare cu cele din pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*. Mai puțin frecvente sunt aspectele de atelectazii bazale lineare, condensări segmentare sau de revărsat pleural mic. Relativ caracteristice sunt una sau mai multe opacități rotunde sau alungite (pseudotumori). Rezoluția modificărilor pulmonare se face în 3-4 săptămâni.

*Examele uzuale de laborator* sunt necaracteristice. Numărul de leucocite este normal sau ușor crescut. VSH este puțin crescută; pot crește moderat transaminazele serice și fosfataza alcalină. Frotiul de spută arată o predominanță de celule mononucleare.

*Diagnosticul de certitudine* se stabilește prin creșterea titrului de anticorpi specifici sau prin izolarea *C. burnetti*. Anticorpii specifici, aglutinanți sau reacția de fixare a complementului, cresc la 1-3 săptămâni de la debutul bolii. Identificarea *C. burnetti* în țesuturi se face în laboratoare speciale,

prin tehnica anticorpilor fluorescenți sau prin detectarea microorganismelor intracitoplasmatic în microscopie electronică. Metodele de laborator, cu inocularea produselor patologice din sânge, urină, spută, la hamster, șoarece sau ou embrionat, permit identificarea de asemenea a *C. burnetti*, dar comportă un risc important de infecție.

**Complicații.** Deși pneumonia este cea mai frecventă manifestare a febrei Q, boala este o infecție sistemică, care poate determina manifestări extra-pulmonare.

*Hepatita* poate apărea până la 1/3 din bolnavi, cu subicter sau icter, hepatomegalie și teste de citoliză prezente, sugerând o hepatită virală. Leziunile patologice pot fi minime sau cu aspect de modificări inflamatorii nespecifice sau cu tablou de hepatită granulomatoasă.

*Endocardita* cu *C. burnetti* este rară, dar importantă pentru diagnostic, mai ales în cazul endocarditelor infecțioase cu hemoculturi negative. Sigmoidele aortice sunt cel mai frecvent afectate, cu producerea de vegetații și insuficiență aortică moderată sau severă. Frecvent este necesară intervenția chirurgicală precoce, întrucât tratamentul antibiotic sterilizează rar leziunile rickettsiene.

*Tromboflebita* la venele periferice este o complicație frecventă; ea se poate însoți de tromboembolism pulmonar.

Alte numeroase complicații sunt posibile, dar rare: pericardită, miocardită, artrită, otită, meningită (limfocitară), neuropatii, epididimită, orhită, anemie hemolitică, adenopatie mediastinală mimând limfomul. Diagnosticul lor etiologic este dificil, mai ales când manifestările pulmonare ale febrei Q sunt ușoare.

În fapt, cu excepția determinărilor hepatice și endocarditice, febra Q este o boală ușoară și cu evoluție benignă. Infecția cu *Coxiella burnetti* poate – foarte rar, îmbrăca o formă cronică, în care sunt prezente endocardita, hepatomegalia și/sau splenomegalia, teste biologice de inflamație.

**Tratament.** *C. burnetti* este sensibil *in vitro* la tetraciclină și cloramfenicol, dar aceste antibiotice sunt bacteriostatice și nu bactericide.

Pneumonia din febra Q se tratează, de elecție, cu tetraciclină 2 g/zi sau doxiciclină (100 mg de 2 ori pe zi), o perioadă de 7-14 zile. Chinolonele sunt de asemenea eficace o perioadă de 7-14 zile. Sub tratament febra scade în 1-3 zile, manifestările clinice și radiologice regresează rapid și boala se vindecă fără sechele. O altă alternativă posibilă și eficientă ar constitui-o asociația doxiciclină + rifampicină. Endocardita cu *C. burnetti* sau forma cronică de febră Q (de altfel rară), se tratează cu tetraciclină, doxiciclină, trimetoprim-sulfamethazol și rifampicină, în diverse combinații.

## PNEUMONIA CU MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Micoplasmele sunt un grup heterogen de microorganisme, care diferă de bacteriile clasice prin incapacitatea lor de a sintetiza un perete celular



solid, ceea ce le face rezistente la antibioticele active pe peretele celular. Ele sunt cele mai mici organisme capabile de existență extracelulară și produc o mare varietate de boli la om, animale și păsări.

*Mycoplasma pneumoniae* este cea mai importantă specie de micoplasme; ea produce la om o infecție respiratorie acută de tipul traheobronșitei, și în aprox. 10% din cazuri o pneumonită caracteristică. Alte specii de micoplasme, *My. hominis* și *My. urealyticum* sunt implicate în producerea unor boli urogenitale, dar posibil și cu alte localizări (articulare).

Infecția cu *M. pneumoniae* determină cea mai frecventă pneumonie interstițială după gripă și este responsabilă de aprox. 2-15% din toate pneumoniile câștigate în afara spitalului și mai mult de 25% din pneumoniile la adolescenți și tineri. Din cauza aspectului clinic și radiologic atipic față de pneumonia pneumococică, pneumonia produsă de *M. pneumoniae* mai este denumită și *pneumonie atipică* sau *atipică primară*.

**Etiologie. Patogenie.** Infecția se transmite de la o persoană la alta, pe cale inhalatorie, prin intermediul picăturilor de secreții respiratorii și probabil este necesară o expunere mai intensă, pentru realizarea infecției. Aceasta explică incidența mai mare a pneumoniei la membrii aceleiași familii sau în colectivități de tineri (școli, internate, unități militare etc.).

După inhalarea materialului infectat cu *My. pneumoniae*, microorganismul se leagă prin intermediul acidului neuraminic de celulele epiteliale ale tractului respirator, inițiază o injurie locală și penetrează în mucoasa respiratorie, realizând un proces inflamator. Injuria celulară poate fi mediată și de radicalii liberi de oxigen. Se realizează în final o pneumonită interstițială și alveolară, asociată cu bronșită și bronșiolită. Din punct de vedere histologic leziunile includ hiperemia mucoasei traheobronșice cu acumularea de monocite și macrofage, dar mai ales infiltrat celular interstițial pulmonar și exsudat alveolar cu celule inflamatorii mononucleare.

Este foarte probabil ca, în dezvoltarea leziunilor pulmonare și a celor extrapulmonare – relativ frecvente în infecția cu micoplasme, să intervină și mecanisme imunitare pe lângă infecția directă. Astfel *My. pneumoniae* ar stimula limfocitele T și ar activa celulele B, ceea ce explică apariția complexelor imune circulante la aprox. 40% din persoanele infectate. Complexele imune împreună cu dezvoltarea autoanticorpilor față de variate țesuturi (plămân, cord, creier, ficat etc.) pot contribui la lezarea și inflamația diverselor organe, explicându-se astfel diversitatea determinărilor extrapulmonare.

Vindecarea bolii și rezistența față de infecție sunt corelate cu producerea anticorpilor specifici IgG și IgA. Anticorpii IgG împreună cu complementul favorizează liza microorganismelor și fagocitarea lor de către mononucleare, macrofage alveolare și leucocite polinucleare, iar anticorpii IgA inhibă fixarea micoplasmelor la nivelul epiteliului respirator. Pe de altă parte anticorpii circulanți cresc rezistența gazdei față de infecție, fără ca protecția să fie absolută. Determinarea acestor anticorpi prin metoda de fixare a complementului reprezintă una din principalele modalități de confirmare a diagnosticului.

**Tablou clinic.** După o perioadă de incubație a infecției de 14-21 zile, debutul bolii poate fi acut, dar mai frecvent insidios, cu febră, cefalee și afectarea medie a stării generale. Cei mai mulți bolnavi infectați cu *My. pneumoniae* fac rinofaringită, traheobronșită acută sau mai rar bronșiolită acută și numai în aproximativ 10% din cazuri o pneumonită predominant interstițială. Bronșita acută produsă de micoplasme poate agrava suferința bolnavilor cu astm bronșic sau BPOC și chiar determina insuficiență respiratorie acută la acești bolnavi.

Bolnavii cu pneumonie sunt febrili, au cefalee, adesea mialgii, rinoree și dureri faringiene. Tusea este însă simptomul dominant; ea este neproductivă, persistentă – până la câteva săptămâni – uneori chinuitoare. La 1/3 din bolnavi tusea se însoțește de spută mucoasă sau mucopurulentă, fără floră microbiană pe frotiu. Aprox. 5% din bolnavi au dureri pleurale.

*Examenul fizic pulmonar* poate releva date extrem de dispartate. La debut, percuția și auscultația pulmonară pot să nu releve nici o modificare patologică. Ulterior se pot găsi subcrepitante fine, bilateral bazal sau raluri sibilante și subcrepitante bazal. La aprox. 20% din bolnavi sunt prezente și semne de pleurezie mică unilaterală și tranzitorie. Pleurezia poate fi evidențiată, uneori, numai radiologic, dar foarte rar ea poate fi importantă și bilaterală. Lichidul pleural este exsudat, cu nivele de glucoză normale și sediment nespecific, cu leucocite polinucleare și celule mononucleare.

În perioada de stare a pneumonitei pot fi prezente și alte manifestări extrapulmonare, sugerând diagnosticul etiologic: congestia timpanului (uneori cu hemoragii, bule), conjunctivită, sinuzită, adenopatie cervicală, rash, disociație puls-temperatură.

**Examenul radiologic** arată de regulă modificări mai mari decât examenul clinic, evidențiind semne de *pneumonită predominant interstițială*. Imaginea caracteristică este cu opacități difuze, puțin intense, cu margini imprecise, hilifuge, cu extensie bazală. Se mai pot găsi însă: infiltrate dense, centrale, cu margini estompate; condensări sistematizate; opacități reticulonodulare puțin dense și cu margini imprecise, dispuse hilio-bazal în asociație cu un desen peribronhovascular accentuat în aceleași regiuni; atelectazii lamelare bazale; aspect de revărsat pleural mic, însoțit de modificări pulmonare sugestive. Modificările radiologice regresează în 10-20 zile, dar uneori rezoluția lor completă necesită mai multe săptămâni.

*Examenetele uzuale de laborator* sunt necaracteristice. Leucocitoza este moderat crescută, ca și VSH. Uneori se întâlnesc neutropenie, limfocitoză și monocitoză.

*Examenul de spută* (colorația Gram) arată o marcată predominanță a celulelor mononucleare, prezența unui mare număr de leucocite polinucleare sugerând o altă etiologie a pneumoniei; flora microbiană în spută este săracă sau absentă.

*Diagnosticul microbiologic* se confirmă, în cadrul unor laboratoare speciale prin *cultura*, pe medii speciale, a micoplasmei din spută sau din lichidul de spălătură faringiană. Germenul crește în 7-10 zile, cu evidențierea unor colonii tipice la examenul microscopic.

*Explorarea serologică*, mai rapidă și mai simplă, evidențiază apariția aglutininelor la rece, la aprox. 70% din bolnavi. Acestea sunt anticorpi IgM care apar la 7-10 zile de la debutul infecției și se găsesc la titruri maxime la 2-6 săptămâni de boală. Titrurile semnificative sunt de cel puțin 1/80, dar pot atinge și valori de 1/1000. Creșterea titrurilor aglutininelor la rece se poate întâlni însă și în alte boli pulmonare sau extrapulmonare ca gripa, ciroza, leucoza limfatică, anemia Biermer, mononucleoza infecțioasă. Bolnavii cu titruri semnificative de aglutinine la rece și pneumonie cu micoplasme pot dezvolta anemie hemolitică autoimună, rareori însă severă.

Reacția de fixare a complementului este utilizată în mod curent pentru stabilirea fermă a diagnosticului. Anticorpii fixatori de complement încep să crească la o săptămână de la debutul infecției și ating un nivel maxim la 3-4 săptămâni. Creșterea de 4 ori a titrului de anticorpi semnifică o infecție recentă.

**Evoluție. Complicații.** De regulă, în cazurile de pneumonie cu micoplasme, febra, cefaleea și afectarea stării generale se remit în 3-10 zile. Tusea poate rămâne persistentă, până la 2-3 săptămâni, dispărând odată cu normalizarea imaginii radiologice. Evoluția pneumoniei, chiar netratată cu antibiotice, este benignă și autolimitată. Infecția bacteriană secundară, relativ frecventă în pneumonitele virale, este neobișnuită în pneumonia cu *Mycoplasma*. Rareori la adult se produce un sindrom de detresă respiratorie acută cu insuficiență respiratorie severă și eventual evoluție fatală.

Infecția cu *Mycoplasma*, mai ales în cadrul unei pneumonite, se poate asocia cu manifestări extrapulmonare, adevărate complicații cu prognostic variabil.

*Complicații hematologice*, foarte rare, pot fi redutabile: anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie și coagulare intravasculară diseminată. O anemie hemolitică semnificativă se produce de obicei la 2-3 săptămâni de la debutul bolii, în prezența unor titruri mari de aglutinine la rece, dar o hemoliză subclinică poate fi detectată la 2/3 din cazuri. Aglutininele la rece, pot fi responsabile de apariția unui sindrom Raynaud, acrocianozei sau CID.

*Modificări dermatologice* cutaneomucoase pot complica pneumonia în primele 2 săptămâni de evoluție. Ele pot fi de tip rash (macular, peteșial), eritem nodos și multiform sau eritem multiform major – sindrom Stevens-Johnson.

*Complicațiile cardiace* sunt posibile, la aprox. 7% din bolnavi. Ele pot fi miocardite minime, numai cu expresie histologică și electrocardiografică, miocardite patente cu manifestări clinice și paraclinice, miopericardite sau pericardite cu lichid. Afectarea cardiacă, uneori este mai expresivă decât cea pulmonară.

*Complicațiile neurologice* sunt cele mai severe și cele mai grave complicații extrapulmonare ale infecției cu *Mycoplasma*. Au fost astfel semnalate: meningită aseptică tranzitorie; meningoencefalite cu dezorientare, edem papilar, hemiplegie sau comă; mielită transversă; ataxie cerebeloasă; angeite cerebrale granulomatoase; neuropatii periferice și de nervi cranieni. În afectarea

cerebrală Lcr poate fi normal sau poate arăta discretă creștere a proteino-rahiei și pleiocitoză, predominant cu mononucleare. Modificările morfologice evidențiază hemoragii locale, infiltrat perivascular cu mononucleare și, mai rar, proliferare glială.

Alte complicații sunt rarități, dar pot crea mari dificultăți de diagnostic: artralgi-poliartrită, hepatită anicterică, splenomegalie, limfadenopatie generalizată, nefropatie interstițială sau glomerulonefrită minimă.

**Tratament.** Formele ușoare de pneumonie cu *My. pneumoniae* pot să fie tratate simptomatic, cu inhibante ale tusei, antipiretice și analgezice. În schimb formele febrile, cu infiltrate radiologice sau cu determinări extrapulmonare necesită tratament cu eritromicină (2 g/zi) sau tetraciclină (2 g/zi) sau doxiciclină (100 mg de 2 ori/zi) pentru o perioadă de 10-14 zile sau chiar 21 zile. Cu o eficacitate similară cu a eritromicinei și mai bine tolerate, sunt claritromicina (500 mg la 12 ore) sau azithromicina (500 mg ziua 1, apoi 250 mg/zi).

Sub tratament febra, tusea și semnele de pneumonită – clinice și radiologice – se șterg mai rapid, iar complicațiile devin improbable.

Când nu se poate exclude pneumonia cu *Legionella* sau o pneumonie pneumococică, este preferabilă administrarea de eritromicină.

## PNEUMONII NOSOCOMIALE

Pneumoniile nosocomiale sunt o parte importantă a infecțiilor nosocomiale (dobândite în spital), definite ca infecțiile care se produc la pacienți după admiterea în spital, fie că sunt legate sau nu de un act diagnostic sau terapeutic. Ele sunt determinate în special de flora autohtonă, în condițiile unei scăderi a capacității de apărare a gazdei. O definiție mai riguroasă a pneumoniilor nosocomiale include însă mai multe criterii:

1. Debutul pneumoniei cu puțin după 72 ore de la spitalizare;
2. Semne fizice de condensare pulmonară sau aspect infiltrativ la examenul radiologic pulmonar;
3. Prezența, cel puțin a unui element, din următoarele:
  - spută purulentă
  - izolarea unui patogen din sânge, aspirat traheal, biopsie pulmonară sau aspirat bronșic
  - titru de anticorpi diagnostic
  - dovada histopatologică a pneumoniei.

De subliniat că examenul bacteriologic al sputei este de ajutor limitat pentru un diagnostic microbiologic specific, întrucât în speciemenle de spută se pot izola mai mulți patogeni potențiali, chiar înainte de debutul pneumoniei.

**Epidemiologic.** Incidența pneumoniilor nosocomiale este variabilă, în jur de 1% în spitalele generale, dar este maximă în unitățile de terapie intensivă, unde incidența poate crește la aprox. 12%, în special la bolnavii ven-

tilați mecanic. Pacienții cu sindrom de detresă respiratorie acută dezvoltă până la 70%, pneumonii nosocomiale. Prevalența pneumoniei variază direct cu vârsta, crescând de peste 3 ori (1,5 cazuri/100 pacienți) la pacienții peste 65 ani.

Gravitatea pneumoniilor nosocomiale este unanim recunoscută; mortalitatea este în medie de 20-25%, dar are mari variații, putând ajunge la 75%. în funcție de boala de bază și agentul patogen.

### **Etiologie. Patogenie**

*Etiologia* cuprinde un spectru larg de microorganisme. Bacteriile aerobe gramnegative din familia *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae* etc.) sunt implicate în 40% din pneumonii, *Staphylococcus aureus* în 25% și *Pseudomonas aeruginosa* în 15%. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, fungii (*Candida*, *Aspergillus*), virusuri (virusul citomegalic, gripa A), *Legionella pneumophila* produc mai rar pneumonii nosocomiale. În circumstanțe speciale, mai multe microorganisme pot fi responsabile de producerea pneumoniei.

Există mai multe explicații pentru predominanța etiologică a bacteriilor gramnegative și a *S. aureus*. Bacteriile gramnegative din familia *Enterobacteriaceae* – floră normal colonică, colonizează căile respiratorii ale pacienților severi. *P. aeruginosa* trăiește în mediile apoase de spital și este transmisă la pacienți, în special prin echipamentele de terapie respiratorie. *S. aureus* colonizează regiunile anterioare ale cavității nazale la personalul din spital și este transmis la bolnav prin contactul zilnic cu personalul de îngrijire sau de la alți bolnavi.

Multiple studii au stabilit *factorii de risc independenți*, endogeni și exogeni – care cresc riscul de pneumonii nosocomiale (tabelul XI).

TABELUL XI

### **Factorii de risc pentru pneumonii nosocomiale** (după Dal Nogare A. R. – 1995)

---

#### *Endogeni*

Vârsta

BPOC

Alterarea stării de conștiință

Severitatea bolii de bază

#### *Exogeni*

Sonde endotraheale

Corticosteroizi (imunosupresive)

Chirurgie

Sonde nasogastrice

Terapie antibiotică anterioară

Tratamente cu antagoniști H<sub>2</sub>/antiacide

---

Vârsta avansată (peste 70 ani) și debilitatea legată de vârstă cresc de peste două ori riscul. BPOC are un risc de patru ori mai mare, datorită reducerii *clearance*-ului mucociliar și bacteriilor aspirate. Alterarea stării de

conștientă permite aspirarea din orofaringe a germenilor gramnegativi colonizați. Sondele endotraheale oferă o suprafață pentru colonizarea bacteriilor și înșămânțarea pulmonară. Ventilația mecanică crește suplimentar riscul, în special în raport cu durata intubației. Riscul de pneumonie este de peste 10 ori mai mare la pacienții intubați decât la alți pacienți spitalizați și pneumonia se dezvoltă la peste 50% din pacienții cu traheostomie care necesită ventilație mecanică. După chirurgia toracică și abdominală superioară, mulți pacienți nu respiră profund și nu pot tuși, ceea ce reduce *clearance*-ul mecanic și favorizează atelectazia. Sondele nasogastrice (pentru aspirație, alimentație) pot crește riscul de pneumonie, prin posibila aspirație de lichid gastric; la bolnavii severi, conținutul gastric este adesea neacid, ca urmare a bolii, folosirii de antisecretorii (antagoniști de  $H_2$ , omeprazol) sau alimentației gastrice, ceea ce permite colonizarea cu bacterii gramnegative și ulterior aspirarea lor în plămân. Colonizarea gastrică se corelează cu un  $pH > 4$ , condiție care crește incidența pneumoniei.

Tratamentul antibiotic anterior modifică flora bacteriană normală a pacientului, atât la nivelul orofaringelui, cât și a colonului. Antibioticele induc scăderea anaerobilor colonici, favorizând indirect proliferarea bacteriilor gramnegative rezistente la antibiotice.

**Patogenie.** Pneumonia nosocomială se dezvoltă datorită germenilor care ajung prin aspirare la nivelul plămânului și când este depășită capacitatea de apărare a gazdei. Pneumonia se produce dacă aspirarea și colonizarea este suficient de mare, microorganismele sunt virulente și capacitatea de apărare a gazdei scăzută. Calea principală de înșămânțare a plămânului este aspirarea de secreție nasofaringiană (colonizată predominant cu germeni gramnegativi), atât la pacienții neintubați, cât și la cei intubați. Alte căi posibile sunt: aspirarea de conținut esofagian sau gastric, inhalarea de aerosoli infectanți, inhalarea directă în căile aeriene la pacienții intubați.

Capacitatea bacteriilor de a persista, prolifera și coloniza căile respiratorii – inclusiv structurile pulmonare – este determinată de aderența acestora de celulele epiteliale respiratorii. Factorii de risc pentru infecția nosocomială alterează celulele epiteliale, permițând o aderență crescută a bacteriilor gramnegative. Baza moleculară a creșterii aderenței germenilor gramnegativi o reprezintă creșterea proteazelor în secrețiile respiratorii și reducerea severă a fibronectinei de pe suprafața celulelor epiteliale. Aderența și colonizarea germenilor conduce la infecție, dacă capacitatea de apărare a gazdei este depășită. Unii din factorii de risc, care favorizează aderența microbiană, scad și *clearance*-ul mucociliar și interferează cu funcția imunitară – celulară și umorală – a plămânului.

În ultimii ani a fost subliniat rolul stomacului, ca rezervor potențial de bacterii gramnegative și *S. aureus*. La persoanele cu  $pH$  gastric  $< 3$ , germenii ajunși în stomac sunt rapid distruși. La bolnavii severi, frecvent tratați cu antiacide sau blocați de  $H_2$  și care au  $pH$  gastric  $> 4$ , aspiratul gastric conține un număr mare de bacterii gramnegative și *S. aureus*; germenii pot subsecvent coloniza orofaringele și traheea. Sondele nasogastrice disrup ba-

riera funcțională a sfincterului esofagian inferior și facilitează mișcarea bacteriilor din stomac în căile respiratorii.

În raport cu condițiile patogenice și factorii de risc pentru pneumonii nosocomiale s-au identificat condițiile clinice care sunt mai frecvent asociate cu un tip bacteriologic de infecție (tabelul XII). Aceste elemente orientative ajută decizia terapeutică, înainte de probarea prin teste de laborator specifice, a tipului bacteriologic de pneumonie nosocomială.

TABELUL XII

**Pneumonia nosocomială: patogenii asociați cu factorii de risc al pacientului**

<i>S. aureus</i> :	Antecedente de gripă, comă, diabet zaharat, traumatism cerebral, insuficiență renală, tratament anterior cu antibiotice
<i>P. aeruginosa</i> :	Ventilație mecanică prelungită, traheostomie, boală pulmonară cronică, terapie antimicrobiană anterioară, corticosteroizi
Anaerobi:	Chirurgie toraco-abdominală recentă, aspirație importantă, dențiție defectuoasă
<i>Legionella</i> :	Corticosteroizi, chimioterapie citotoxică

### Diagnostic

Gravitatea pneumoniilor dobândite în spital impune un diagnostic precoce și corect, inclusiv identificarea precisă a germenului responsabil de infecția pulmonară. La bolnavii fără factori de risc specifici și fără antecedente de boală pulmonară, pneumoniile nosocomiale au manifestări clinice similare cu cele survenite în afara spitalului. La bolnavii severi, cu factori de risc, tabloul clinic este de afectare pulmonară severă, dar evoluția bolii de bază poate masca prezența pneumoniei. Germenii care produc pneumonie nosocomială realizează cel mai adesea o pneumonie necrotizantă, rapid progresivă, cu extensie pleurală și eventual empiem.

*Diagnosticul pozitiv* al pneumoniei este evocat în fața unui tablou clinic care asociază febră, expectorație purulentă sau hemoptoică, leucocitoză și aspect radiologic de infiltrat pulmonar nou sau progresiv. Diagnosticul radiologic poate fi dificil în absența unei radiografii pulmonare de referință efectuată înaintea bolii pulmonare actuale sau când tabloul clinic este de detresă respiratorie acută.

Criteriile de diagnostic enunțate, specifice pentru pneumonie sunt valabile pentru persoanele anterior sănătoase și fără o boală pulmonară anterioară; în cazul pacienților ventilați mecanic sau cu alți factori de risc, criteriile sunt sensibile dar nu specifice, alte procese neinfecțioase putând mima pneumonia nosocomială. Pneumonia nosocomială necesită un *diagnostic diferențial* riguros, cu alte condiții patologice, mai ales la pacienții la care pneumonia (infiltratul pulmonar) nu răspunde la o terapie corectă. Printre acestea importante sunt: atelectazia, embolia pulmonară cu infarct, insuficiența cardiacă congestivă, pneumonita chimică, contuzia pulmonară (în cazul traumatismelor) și sindromul de detresă respiratorie a adultului. Aceste diagnostice alternative nu numai că pot mima pneumonia, dar pot și complica evoluția unui pacient care are infecție pulmonară nosocomială actuală.

Diagnosticul complet al unei pneumonii nosocomiale include de asemenea evaluarea generală a bolnavului și diagnosticul bacteriologic. *Evaluarea generală* deși nu contribuie la identificarea unei etiologii specifice, definește severitatea bolii și nuanțează dozele de antibiotice utilizate. În afară de datele clinice clasice, evaluarea generală trebuie să includă după caz: radiografia pulmonare, eventual toracentză (și examene corespunzătoare), electroliții serici, testele funcționale hepatice și renale, gazele sanguine, evaluare cardiacă.

*Diagnosticul bacteriologic* este esențial; el poate fi sugerat de factorii de risc prezenți, dar trebuie precizat cu rigurozitate având în vedere specificitatea tratamentului antiinfecțios.

Examenul sputei, recoltat după tehnica curentă, dă rezultate care trebuie interpretate cu prudență, având în vedere dificultățile separării colonizării bacteriene a căilor respiratorii superioare de infecția pulmonară reală. Se consideră că frotiul de spută este reprezentativ pentru secrețiile din căile aeriene inferioare, când pe câmpul microscopic se găsesc cel puțin 10 celule epiteliale sau un număr mare de polimorfonucleare (cel puțin 20-25). Prezența BK în spută sau *Legionella* indică totdeauna infecție bronhopulmonară, dar prezența de germeni gramnegativi, stafilococ sau *Haemophilus*, poate indica contaminare prin flora orofaringiană. Când nu există contraindicații specifice, la bolnavii neventilați, secrețiile respiratorii pot fi recoltate prin puncție traheală; la bolnavii intubați sau cu traheostomie, se poate folosi pentru examenul bacteriologic aspiratul traheal. Aceste metode de recoltare a secrețiilor respiratorii pentru diagnosticul bacteriologic al pneumoniilor nosocomiale au o rată mare de rezultate fals pozitive și frecvent izolează mai mulți patogeni, potențial cauzali. Valoarea lor este astfel limitată.

În ultimii ani în diagnosticul bacteriologic se folosesc trei tehnici de recoltare a secrețiilor din căile aeriene inferioare; aspirarea, periajul și lavajul bronhoalveolar. Fiecare din aceste metode pot fi realizate cu ajutorul bronhoscopului sau folosind un cateter endobronșic. Aspirarea presupune sucțiunea de secreții respiratorii. Periajul se referă la introducerea unui cateter în căile aeriene distale, o manevră de periere și recoltarea secrețiilor. Lavajul bronhoalveolar presupune o instilare secvențială și aspirarea soluției fiziologice, într-un subsegment pulmonar, cu ajutorul bronhoscopului sau unui cateter. Tehnicile de periere bronșică și lavajul bronhoalveolar realizează contaminări minime ale secrețiilor respiratorii și furnizează diagnostice bacteriologice specifice în pneumoniile nosocomiale, între 70 și 90% din cazuri.

De excepție, dar și cu riscuri (pneumotorax, sângerare) se pot folosi tehnici invazive: puncție-aspirație transtoracică, biopsie pulmonară clasică. Combinarea metodelor moderne (lavajul bronhoalveolar – recoltarea secrețiilor prin periaj bronșic) a ameliorat substanțial sensibilitatea diagnosticului bacteriologic în pneumoniile nosocomiale realizând o specificitate de aproape 100%.

### Tratament

Tratamentul curativ al pneumoniilor nosocomiale pleacă de la ideea că acestea sunt boli grave, cu mortalitate excesivă, dependentă de terenul bolna-



vului, de factorii de risc prezenți și de tipul de germeni și virulența lor. În aceste condiții, tratamentul vizează: 1. măsuri terapeutice speciale – în majoritatea cazurilor – ca pentru pneumonii grave: oxigenoterapie, suport medicamentos cardiocirculator, echilibrare hidroelectrolitică și acidobazică, terapia suportivă pentru organele vitale; 2. tratament antiinfecțios.

*Obiectivul esențial al terapiei* îl reprezintă controlul infecției agresive și sterilizarea plămânului, ameliorările subsecvente urmând controlului infecției. Tratamentul antiinfecțios trebuie astfel început urgent, pe baze empirice, deși prezumpția etiologică poate fi orientată de circumstanțele clinice (factorii de risc). De regulă nu se așteaptă rezultatul testelor diagnostice microbiologice specifice (aspirarea prin bronhoscop, lavaj bronhoalveolar) care sunt laborioase și care, de multe ori sunt utile numai la un subgrup din toți pacienții cu pneumonie nosocomială. În caz de eșec terapeutic și după obținerea unor date microbiologice precise (culturi cantitative, sensibilitate la antibiotice) se poate trece la o terapie antiinfecțioasă țintită.

În precizarea tratamentului antiinfecțios se au în vedere, pe baza unor conferințe de consens, trei elemente: severitatea pneumoniei, prezența factorilor de risc pentru pneumonie nosocomială și germele patogen înalt prezumat sau precizat.

În *formele ușoare-moderate* de pneumonie și *fără factori de risc*, foarte probabil sunt implicate microorganisme gramnegative nonpseudomonale (ca specii de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Proteus*, *Serratia*) sau *H. influenzae* (core organisms). Acest tip de pneumonie poate fi tratată cu monoterapie și, mai rar, cu terapie combinată, cu aceleași rezultate (tabelul XIII). În monoterapie pot fi folosite cefalosporine din a 2-a generație (cefuroxime) sau din a 3-a generație (cefotaxime, ceftriaxone) sau o fluoroquinolonă (ciprofloxacin, ofloxacin) sau o combinație de betalactamine/betalactamaza inhibitor (ampicilina/sulbactam). În terapia combinată, se folosește cefazolin și gentamicină.

TABELUL XIII

**Regim antibiotic pentru pneumonia nosocomială, forma ușoară-medie, fără factori de risc specifici**

---

Cefalosporine din generația a 2-a: cefuroxime
Cefalosporine din generația a 3-a: cefotaxime, ceftriaxone
Fluoroquinolone: ciprofloxacină, ofloxacină
Beta lactamine/beta lactamază inhibitor: ampicilina/sulbactam
Cefazolin și gentamicină

---

*Pentru formele medii ca severitate de pneumonie și cu factori de risc specifici prezenți sau pneumoniile grave*, sunt necesare și obligatorii asociațiile de medicamente antiinfecțioase, având în vedere probabila implicare a *P. aeruginosa*, *S. aureus*, asociației de germeni sau mai rar, germeilor gram negativi nonpseudomonali.

Dacă pacientul are factori de risc pentru *S. aureus* (diabet, comă, insuficiență renală, gripă recentă, traumatism cerebral) sau germele a fost iden-

tificat printr-un test diagnostic corect, se pot folosi: vancomicina – dacă există la bolnav sau în spital *S. aureus* rezistent la metilicilină – sau nafcillina sau cefazoline.

În *pneumoniile grave* și la care de obicei sunt prezenți mulți factori de risc (spitalizare prelungită, în special în unități de terapie intensivă, tratamente antibiotice anterioare, și ventilație mecanică etc.) se are în vedere, până la un diagnostic bacteriologic precis, probabilitatea infecției cu *P. aeruginosa* sau a infecției multimicrobiene. În acest caz se folosesc: combinații bactericide sinergice ca betalactamine active antipseudomonale (cefalosporine din generația a 3-a) + aminoglicozide sau aminoglicozide + fluoroquinolone sau alte combinații de antibiotice (tabelul XIV). Astfel de asocieri largesc spectrul activității antibacteriene pentru a acoperi posibilitatea infecției cu patogeni rezistenți, a trata infecția multimicrobiană și a preveni rezistența antimicrobiană.

TABELUL XIV

**Opțiuni terapeutice pentru pneumonii nosocomiale forme medii,  
cu factori de risc specifici sau forme grave**

<i>Etiologie</i>	<i>Regim terapeutic</i>
Probabil <i>S. aureus</i>	Vancomicina Nafcillina sau cefazoline
Probabil <i>P. aeruginosa</i> sau infecție polimicrobiană	Ceftazidime + aminoglicozid Imipenem + aminoglicozid Aztreonam + aminoglicozid Fluoroquinolona + aminoglicozid Ticarciline/clavulanat + aminoglicozide Ceftazidime + Clindamicina (sau metronidazol) + aminoglicozide Aztreonam + clindamicina (sau metronidazol) + aminoglicozide Fluoroquinolona + clindamicina (sau metronidazol) + aminoglicozide

*Eficacitatea tratamentului antibiotic* în pneumonia nosocomială trebuie apreciată după câteva zile de la începerea acestuia. Rezoluția pneumoniei poate fi definită clinic sau microbiologic. Rezoluția clinică este definită prin ameliorarea purulenței sputei, a febrei și oxigenării, împreună cu reducerea semnelor radiologice, a insuficiențelor de organ și întreruperea ventilației mecanice. Răspunsul microbiologic este mai greu de apreciat, având în vedere dificultatea recoltărilor corecte de secreții pentru teste bacteriologice, examenul de spută având valoare limitată (germenii pot rămâne colonizați în căile respiratorii superioare).

Lipsa de răspuns la tratamentul antibiotic poate rezulta din factori care țin de gazdă, de bacterie și de efectele antibioticelor. În caz de nerezoluție a pneumoniei trebuie luate în discuție procese neinfecțioase pulmonare care mimează pneumonia. Lipsa de răspuns la terapie poate rezulta din prezența

unui patogen neobișnuit și neidentificat, de rezistența microbiană dezvoltată în cursul terapiei, de o suprainfecție care a complicat evoluția bolii, precum și de opțiunea de antibiotice necorespunzătoare pentru infecție. Rezistența antimicrobiană crește, de obicei la bolnavii în stare critică, în special dacă au primit antibiotice înainte de debutul pneumoniei. Unele microorganisme sunt greu de eradicat, ca de ex. *P. aeruginosa*, mai ales dacă se folosește monoterapia.

*Durata tratamentului* pneumoniilor nosocomiale este individualizată, în raport cu factorii de risc specifici (reduși, îndepărtați sau persistenți), cu severitatea pneumoniei (criteriile de severitate similare cu alte tipuri de pneumonii) și mai puțin cu germele patogen incriminat. Tratamentul se întinde, pentru cazurile cu evoluție favorabilă, între 10-21 zile, cu mari variații individuale.

*Prevenirea pneumoniilor* dobândite în spital presupune măsuri multiple atât pentru bolnavii spitalizați, cât și pentru mediu de spital. Printre aceste măsuri, importante sunt: folosirea rațională și extrem de limitată a antibioticelor în scop de prevenție; creșterea mecanismelor de apărare a gazdei; limitarea la strictul necesar a sondelor endotraheale și a ventilației mecanice; folosirea limitată a sondelor nasogastrice, a terapiei antisecretoarei și antiacide prescriindu-se la nevoie medicație citoprotectoare gastrică (sucralfat în loc de blocanți de  $H_2$ ). De egală importanță sunt măsurile de supraveghere bacteriologică a zonelor din spital cu risc înalt (servicii de terapie intensivă, săli de operație, săli de urgență etc.), evitarea contaminării echipamentelor de oxigenoterapie sau de terapie intensivă respiratorie, și nu în ultimul rând supravegherea bacteriologică a personalului medico-sanitar din spital.

## PNEUMONII ÎN CONDIȚII DE IMUNITATE COMPROMISĂ

Bolnavii cu imunitate compromisă pot dezvolta afecțiuni pulmonare de o mare diversitate etiologică și clinico-radiologică. O mare parte din acestea sunt pneumonite de cauză infecțioasă; ele sunt produse în special de „germeni oportunistici“, microorganisme puțin virulente care nu produc decât excepțional infecții manifeste radioclinic la o gazdă sănătoasă, dar care determină infecții pulmonare grave la persoane cu imunitate deprimată sau compromisă. Alte manifestări pulmonare sunt neinfecțioase (tabelul XV) și pot fi rezultatul determinărilor pulmonare ale bolii de bază care produc depresie imunitară sau sunt urmarea terapiei citotoxice, imunodepresive sau iradierii, aplicate la bolnavi.

Diferențierea acestor tipuri de pneumopatii este de cele mai multe ori extrem de grea și necesită, aproape totdeauna, în afara explorărilor paraclinice convenționale, examenul secrețiilor respiratorii recoltate prin tehnici similare ca pentru pneumonii nosocomiale. Adesea sunt folosite bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar, biopsia transbronșică și chiar biopsia pulmonară.

Condițiile patologice care realizează depresii imune severe sunt numeroase, dar limitate ca frecvență (tabelul XVI); ele se referă la deficite imuno-

TABELUL XV

**Infiltrate pulmonare neinfecțioase în condiții de imunitate compromisă**


---

Pneumonita indusă prin medicație citotoxică  
 Pneumonita de iradiere/fibroza  
 Edem pulmonar  
 Extensie pulmonară a neoplaziei  
 Infiltrat leucemic  
 Leucostaza  
 Hemoragie pulmonară  
 Infarct pulmonar

---

TABELUL XVI

**Condiții patologice asociate cu deficite imune**


---

Infecția cu HIV	Tumorile solide (rar)
Hipo- sau agamaglobulinemii	Splenectomia
Limfoame	Neutropenia
Leucemia limfoidă cronică	Lupusul eritematos sistemic
Mielomul multiplu	Chimioterapia citotoxică
Leucemia mieloidă	Terapia cu radiații
Anemia aplastică	Terapia corticosteroidă
	Transplantul de organe

---

logice umorale (celule B), deficite imune mediate celular (celule T), deficite de complement, defecte și anomalii granulocitare, hiposplenism.

În fruntea listei se găsește SIDA, care în evoluția bolii se însoțește de imunodepresie severă, dar, de asemenea, importante sunt: persoanele cu transplant medular, renal, cardiac sau hepatic; pacienții cu hepatopatii maligne; persoanele sub chimioterapie citotoxică sau cure de radiații, pentru neoplazii variate; deficitele imune primare sau secundare, rezultând în principal din chimioterapie citotoxică ± corticoterapie; splenectomia; lupusul eritematos sistemic etc.

*Etiologia infecțiilor pulmonare în condiții de imunitate compromisă* poate fi bacteriană, virală, micobacteriană, fungică sau parazitară. Frecvența, morbiditatea și modul de prezentare a infecției variază cu gradul imunodepresiei, cu prevalența microorganismelor la bolnav și în mediu, precum și cu măsurile de profilaxie realizate. La pacienții cu sinteză anormală de imunoglobuline (ex. hipo- și agamaglobulinemie, limfoame, leucemie limfoidă etc.), în hiposplenism sau în deficite de complement, infecția se face cu bacterii încapsulate, ca *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Branhamella catarrhalis*. În disfuncțiile imune mediate celular (ex. SIDA, transplant de organe, limfoame, chimioterapie citotoxică etc.), infecțiile predominante sunt cu *Pneumocystis*, *Legionella*, *Mycobacterium*, virus citomegalic, fungi.

În SIDA, precum și la persoanele cu transplant de organe și deficite imune severe, spectrul etiologic al infecțiilor pulmonare, deși larg, este diferențiat ca frecvență.

TABELUL XVII

## Infecții pulmonare în condiții de imunitate compromisă

Frecvente	Rare	Excepționale
<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Pneumonii bacteriene <i>S. pneumoniae</i>	<i>Citomegalovirus</i> <i>Cryptococcosis</i>  <i>Coccidioidomycosis</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>  <i>Mycobacterium avium</i> <i>intracellulare</i> <i>Mycobacterium Kansaii</i> <i>Legionella</i> <i>Aspergillus</i>
<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>	<i>Histoplasmosis</i> <i>Nocardia</i>	

Modul de prezentare clinico-radiologică al infecției pulmonare la persoane cu imunitate deprimată sau compromisă poate fi: pneumonie lobară sau bronhopneumonie; infiltrate pulmonare nesistematizate; leziuni cavitare nodulare sau febra nespecifică, tahipnee, tuse neproductivă și infiltrate pulmonare difuze. Evoluția bolii poate fi rapidă ca în pneumoniile bacteriene (germeni gramnegativi, *S. aureus*, *Legionella*), subacută (infecție cu *Pneumocystis carinii*, virus citomegalic, fungi) sau insidioasă (ca în cazul unor infecții fungice, *Mycobacterium* sau a pneumonitelor induse de medicația citotoxică sau de radiații).

Pneumoniile cu *Pneumocystis carinii* sau cu virus citomegalic sunt prezentate separat, având în vedere frecvența și importanța lor deosebită.

**PNEUMOCYSTIS CARINII**

*Pneumocystis carinii* este un parazit protozoar, care se poate găsi în tractul respirator la om și care inițial a fost evidențiat sporadic la examenul anatomic la persoane decedate, în special cu neoplazii sau traumatisme. Interesul pentru *Pneumocystis carinii* a sporit, după identificarea microorganismului în unele pneumonii interstițiale grave la copii și mai ales după datele mai recente care sugerează că aprox. 80% dintre persoanele cu SIDA dezvoltă pneumocistoză. În ultimul timp studiile moleculare au clasificat *Pneumocystis* ca un fung.

**Etiologie. Patogenie.** *Pneumocystis*, care se găsește în tractul respirator inferior la om, se răspândește de la om la om pe cale respiratorie. Nu există dovezi ale trecerii microorganismului de la unele animale infectate, la om. *Pneumocystis* este de obicei nepatogen la om, dar în condiții de imunitate sever deprimată, ca de exemplu în caz de scădere importantă sau de deficiențe funcționale ale celulelor T helper, el se multiplică și diseminează în plămân sau chiar pe cale sanguină. Replicarea microorganismului induce un exsudat alveolar, care inițial este acelular, dar care se poate asocia de un răspuns celular cu mononucleare. Ulterior se dezvoltă o pneumonită interstițială.

Pneumocistoza extrapulmonară, observată în special în SIDA, produce leziuni granulomatoase, rareori întâlnite și la nivelul plămânului. Detecția microorganismului se poate face astfel în ganglioni, ficat, splină, măduvă osoasă sau alte organe.

Pneumonia interstițială cu *Pneumocystis* se întâlnește rar la copii prematuri sau cu deficite imune. La adulți, pneumocistoza apare în special la persoane cu boli grave, neinfecțate cu HIV, mai frecvent cu limfoame și leucemii tratate intensiv cu antimetaboliți, agenți antitumorali și/sau hormoni corticosteroizi. Boala este frecventă la pacienții infectați cu HIV în special la cei care au mai puțin de 200 CD4 + T celule/mm<sup>3</sup> și la persoane cu transplant renal.

**Tabloul clinic** al pneumocistozei este extrem de variat, de la o afecțiune pulmonară subacută sau cronică, relativ ușoară, până la o boală acută și rapid fatală.

**Debutul** este cel mai adesea brutal, la bolnavii imunodeprimați, tratați cu citostatice și/sau corticosteroizi, cu febră, tuse și dispnee progresivă. Într-un timp de 7-8 zile se dezvoltă o *insuficiență respiratorie severă* cu semne fizice pulmonare sărace. La bolnavii cu SIDA, debutul bolii este mai adesea insidios, cu tuse, subfebrilitate și ulterior dispnee.

**Manifestările clinice** ale pneumocistozei pot fi însă extrem de variate: febră izolată la un bolnav cu risc; condensări pulmonare care sugerează infecții bacteriene; leziune cavitara febrilă; pneumotorax asociat cu leziuni pulmonare infiltrative (pneumotoraxul se realizează prin leziuni necrotizante subpleurale); anemie, adenopatii, hepatosplenomegalie neexplicată (pneumocistoza extrapulmonară).

**Examenul radiologic pulmonar** poate arăta aspecte diferite. Opacitățile granulare difuze sunt sugestive de diagnostic. Adesea aspectul este de infiltrat interstițial sau alveolar bilateral; mai rar se pot evidenția modificări infiltrative unilaterale sau chiar infiltrate lobulare sau lobare.

Examenul radiologic poate fi normal, în ciuda dispneei sau desaturării arteriale în O<sub>2</sub>, în repaus sau efort.

**Diagnosticul infecției** cu *Pneumocystis carinii* se face combinând datele clinice (persoane cu risc non HIV sau HIV infectate), aspectul radiologic și evidențierea germenului în spută sau lavajul bronhoalveolar. LDH serică adesea crescută, este nespecifică și se întâlnește și în alte boli pulmonare. Scintigrafia pulmonară cu Gallium 67 pozitivă este un indicator sensibil pentru o pneumocistoza pulmonară, mai ales în caz de examen radiologic normal și când se suspectează o infecție oportunistă.

**Diagnosticul microbiologic** este esențial. *P. carinii* nu poate fi cultivat *in vitro*, astfel că diagnosticul poate fi confirmat numai prin demonstrarea microorganismului (chisturi sau spori), prin colorații speciale (Gomori-Grecott, Gram-Weigert), în spută sau lavajul bronhoalveolar. Cel mai puțin invaziv test este analiza sputei obținută după nebulizarea ultrasonică de soluție salină; cu astfel de tehnică, microorganismul poate fi identificat până la 80% din cazuri. Când speciemenle de spută sunt nedidiagnostice, se va

folosi bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar, care poate da rezultate pozitive până la 90% din cazuri. În lavajul bronhoalveolar se va cerceta nu numai prezența de *P. carinii*, dar și existența BK sau fungilor, întrucât unii pacienți cu pneumocistoză pot fi coinfectați cu alți patogeni. De excepție se recomandă biopsia transbronșică, când lavajul bronhoalveolar este repetat negativ și după un tratament de probă. Mai recent se folosește PCR pentru a identifica secvențele de ADN specifice pentru *P. carinii* în speciemenle clinice.

*Examenul morfologic* al fragmentelor biopsice sau al materialului post-mortem pune în evidență o pneumonie interstițială, cu infiltrat celular limfocitar și uneori cu plasmocite. Alveolele sunt umplute de un exsudat spumos, compus din histiocite, limfocite și *Pneumocystis*. În determinările extrapulmonare se găsesc leziuni granulomatoase, care pot fi rareori prezente și la nivelul pulmonar.

*Diagnosticul diferențial* al pneumocistozei la persoanele infectate cu HIV trebuie să ia în discuție, pe lângă pneumoniile bacteriene și virale clasice, pneumonia din infecția cu virusul citomegalic, tuberculoza, pneumonia fungică, pneumonitele interstițiale și sarcomul Kaposi.

**Tratamentul** pentru pneumonia cu *P. carinii*, ca și pentru formele diseminate, cuprinde mai multe opțiuni. Medicația de elecție, indiferent de severitatea bolii este reprezentată de trimetoprim/sulfametoxazol (T/S). Este eficient în 90% din cazuri, este disponibil pentru administrarea per os și i.v. și este ieftin. Dozele recomandate oral sau i.v. sunt de 15-20 mg/kg/zi pentru trimetoprim și 75-100 mg/kg/zi sulfametoxazol, divizate în 3 sau 4 administrări zilnice, pentru o perioadă optimă de 21 de zile. Ulterior se prescrie tratament profilactic, cu durată variabilă. Dezavantajul major al acestei terapii îl constituie rata mare de reacții adverse, ca febră, rash, stomatită, greață, vărsături, neutropenie și creșterea aminotransferazelor serice. Reacțiile adverse sunt mai puțin frecvente la pacienții non HIV pozitivi (10%), față de populația infectată cu HIV (în 50-60% din cazuri). Ameliorarea clinică se obține după minim o săptămână, dar în primele zile de tratament, în special în cazurile moderat-severe, starea bolnavului se poate agrava, probabil datorită unei reacții inflamatorii care urmează morții microorganismelor în plămân.

Pentru pacienții care nu tolerează trimetoprim/sulfametoxazol, de obicei se prescriu pentamidină izetionat, în doză de 3-4 mg/kg/zilnic i.v., cu o eficacitate similară cu a T/S, pentru o durată de 3 săptămâni. Pentamidina în aerosoli este rezervată pentru profilaxia infecției cu *P. carinii*, când pacientul nu tolerează profilaxia sistemică. Medicamentul are numeroase reacții adverse și este rău tolerat: nefrotoxicitate (necesitând reducerea dozelor cu 20-50%), pancreatită, hiperglicemie sau hipoglicemie, leucopenie, hipotensiune, prelungirea intervalului QT și aritmii.

Există în prezent și alte alternative de tratament: dapsonă/trimetoprim, clindamicină/primaquine, trimetrexat/leucovirin, considerate în general ca a doua linie de tratament. Combinația dapsonă/trimetoprim are o eficacitate similară cu a T/S, mai puține efecte secundare, astfel încât uneori este recomandată ca prima linie de tratament, pentru cazurile medii.

Ca terapie adjuvantă pentru cazurile moderate-severe de boală se administrează glucocorticoizi de la începutul tratamentului antiinfecțios, pentru a preveni răspunsul inflamator la începutul administrării medicației anti-*Pneumocystis*. Glucocorticoizii adăugați mai târziu în cursul bolii nu produc nici un beneficiu clinic și se asociază cu creșterea riscului de infecții oportunistice. Durata tratamentului cu doze descrescânde este tot de 21 zile. În cazurile severe de boală cu  $\text{PaO}_2$  sub 70 mmHg, se obține cu glucocorticoizi o reducere rapidă a numărului de pacienți care necesită suport ventilator mecanic (cu 50%), și o scădere a mortalității, de la 40% la 20%.

**Prevenirea pneumoniei cu *P. carinii*** reduce semnificativ incidența sa și mortalitatea la persoanele HIV infectate. Profilaxia pe toată viața este recomandată la toate persoanele infectate cu HIV și cu celule CD4 sub 200  $\text{mm}^3$ , precum și la persoanele cu transplant de măduvă, la copiii cu leucemie acută care primesc chimioterapie sau la persoanele care au avut o pneumonie cu *P. carinii*.

Regimul preferat este cu 160 mg trimetoprim, 800 mg sulfametoxazol de 2 ori pe zi, zilnic, sau în caz de toleranță scăzută, de 3 ori pe săptămână. Eficacitatea acestui mod de profilaxie este foarte bună, în plus medicația previne și toxoplasmoza și infecțiile bacteriene. Dapson-ul, 100 mg/zi, asigură de asemenea o profilaxie eficace. Alte scheme profilactice – pentamidine în aerosoli, clindamicina-primaquine, pyrimethamine-leucovirine, nu sunt superioare profilaxiei convenționale cu T/S. Sunt necesare și alte măsuri generale de profilaxie, ca de ex. limitarea contactului cu persoanele cu boala acută sau izolarea bolnavilor cu pneumocistoza de alte persoane cu imunitate compromisă.

## DETERMINĂRI PULMONARE ÎN INFECȚIA CU VIRUS CITOMEGALIC

Virusul citomegalic (VCM) este în prezent recunoscut ca un virus patogen la toate grupele de vârstă. Infecția cu virus poate fi congenitală, prin contact direct cu persoanele infectate. Odată infectat, un individ rămâne purtător de virus pe toată viața, VCM rămânând latent în leucocite și diverse alte celule. Virusul citomegalic se poate astfel transmite pe cale transfuzională și în cazul transplantelor de organe. Majoritatea infecțiilor câștigate nu dau naștere la simptome clinice, dar în condiții de imunitate compromisă, cum se întâmplă după transplant de organe, în neoplasme limfoide sau în SIDA, se dezvoltă sindroame de reactivare a virusului.

Infecția cu VCM se asociază, la persoane cu imunitate compromisă, în special cu pneumonie, dar uneori și cu hepatită, hepatosplenomegalie, paralizie de nervi cranieni, encefalită, colită ulceroasă.

**Pneumonia cu VCM** se întâlnește în special după transplant de măduvă osoasă (15-20% din persoanele care au primit transplant) sau de rinichi, după chirurgia pe cord deschis, la bolnavii cu hemopatii maligne tratați cu



imunodepresive și în SIDA. Boala se manifestă la persoanele adulte, prin febră, dispnee progresivă, tuse variabilă, cianoză și slăbiciune. Examenul fizic pulmonar poate fi în întregime normal sau poate releva puține raluri difuz distribuite, dar fără semne de condensare pulmonară.

**Examenul radiologic** este mult mai expresiv decât examenul clinic și relevă opacități (infiltrate) interstițiale difuze, mai proeminente în lobii inferiori.

În afara hipoxemiei puțin corectată prin administrare de oxigen, în cazurile severe pot fi prezente anomalii hematologice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, celule mononucleare atipice) și teste funcționale hepatice anormale, însoțite variabil de hepatosplenomegalie.

**Diagnosticul** citomegalovirozei ridică probleme speciale, întrucât etiologia pneumopatiilor interstițiale, cu insuficiență respiratorie la persoane cu imunodepresie severă poate fi extrem de variată (tabelul XVIII).

TABELUL XVIII

**Cauze de modificări pulmonare radiologice la persoane cu imunitate compromisă\***

---

**Infecții:**

Bacterii, protozoare, virusuri, fungi

**Infiltrate datorită neoplaziei**

Leucemie, limfom, limfangită carcinomatoasă

**Hemoragie pulmonară**

Trombocitopenie

**Agenti citotoxici**

Metotrexat, busulfan, bleomicină

**Altele: Radiații, embolism pulmonar**

---

\* Majoritatea modificărilor radiologice sunt de tip infiltrativ.

Virusul poate fi identificat în spută, secreții traheale și urină, printr-o tehnică de detecție cu imunofluorescență, întrebuintând anticorpi monoclonali sau cultură. Izolarea VCM din urină sau salivă nu implică necesar infecție acută, întrucât excreția sa poate continua luni și ani după infectare. Diagnosticul pneumoniei cu VCM necesită confirmarea, citologică sau histologică, a culturilor pozitive de VCM sau detecția antigenelor. Cultura convențională de lichid din lavajul bronhoalveolar are o mare sensibilitate și o valoare predictivă negativă. Citologia standard a lichidului de lavaj bronhoalveolar pentru celule cu incluzii virale are o mică sensibilitate, dar o mare specificitate (98%). Rareori este necesară biopsie transbronșică. Diagnosticul de certitudine se face prin biopsie pulmonară, cu evidențierea de celule cu incluzii tipice.

**Examenul morfologic**, efectuat pe materialul necropsic, arată frecvent o afectare pulmonară mult mai extinsă decât cea radiologică și, frecvent, afectare extrapulmonară. Studiul morfologic pulmonar relevă o pneumonie interstițială, cu infiltrat celular mononuclear și edem al peretelui alveolar. Celulele

alveolare sunt mari și au incluzii caracteristice intranucleare și intracitoplasmice. Intraalveolar se constituie, de asemenea, hemoragii și membrane hiale. În rinichi și ficat se găsesc celule gigante cu incluzii.

**Evoluția** pneumoniei cu VCM este frecvent letală (la 84-88% din bolnavii cu transplant de măduvă osoasă) într-un tablou de detresă respiratorie. Frecvent infecțiile cu VCM și cu *Pneumocystis carinii* se găsesc asociate la persoane cu imunodepresie și pneumonie interstițială severă.

**Tratamentul** pneumoniei cu VCM impune măsuri specifice pentru insuficiența respiratorie acută. Acyclovirul nu este activ în infecția activă cu VCM, dar congenerul său, ganciclovir este eficace, mai ales în asociație cu globuline imune specifice. Inducția tratamentului se face cu Ganciclovir 5 mg/kg, 2 ori pe zi, timp de 14 zile, iar doza de menținere este de 5 mg/kg, 5 zile pe săptămână.

Recent se folosește foscarnet (phosphonoformate sodium), care acționează prin inhibarea AND polimerazei virale. Medicamentul este activ și față de VCM rezistent la ganciclovir, dar are o toxicitate importantă (disfuncție renală, hipokaliemie, hipocalcemie, hipomagneziemie, ulcere genitale, disurie, greață).

Trebuie aplicate *măsuri profilactice* importante la persoanele care primesc transplant de măduvă osoasă sau organe, prin controlul sângelui transfuzat și al organelor transplantate, selectate pentru a nu fi infectate cu VCM și prin administrarea de imunoglobuline specifice.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BLINKHORN R.J. Jr. – Community – acquired pneumonia. In „Textbook of pulmonary diseases”. Ed. by Baum G.L. et al., sixth edition, Lippincott-Raven, 1998.
- BLINKHORN R.J. Jr. – Hospital – acquired pneumonia. In „Textbook of pulmonary diseases”. Ed. by Baum G.L. et al., sixth edition, Lippincott-Raven, 1998.
- BREIMAN R.F. et al. – Emergence of drug – resistant pneumococcal infections in United States. *JAMA*, 1994, 271, 1831.
- CAMPBELL G.D. – Overview of Community – acquired pneumonia: prognosis and clinical feature. *Med. Clin. North Am.*, 1994, 78, 1035.
- CAMPBELL G.D. Jr. et al. – Hospital – acquired pneumonia in adults: diagnosis, assesment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. *Am. J. Res. Crit. Care Med.*, 1995, 153, 1711.
- CRYSTAL R.G., WEST J.B. – The Lung, Raven Press, New York, 1991.
- CUNHA B.A. – The antibiotic treatment of community – acquired, atypical and nosocomial pneumonias. *Med. Clin. North Am.*, 1995, 79, 581.
- DAL NOGARE A.R. – Nosocomial pneumonia in the medical and surgical patient: risk factors and primary management. *Med. Clin. North Am.*, 1994, 78, 1081.
- EDELSTEIN P.H. – Legionnaires disease. *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 16, 741.
- FAGON F. et al. – Nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Am. J. Med.*, 1993, 94, 281.
- FINE M.J. et al. – Prognosis and outcomes of patients with community – acquired pneumonia. A metaanalysis. *JAMA*, 1996, 275, 134.
- GRIFFIN J.J., MEDURI G.U. – New approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Med. Clin. North Am.*, 1994, 78, 1091.

- LEVISON M.E. – Pneumonia, including necrotizing pulmonary infections (lung abcess). In „Harrison's Principles of internal Medicine“, Ed. Fauci, Braunwald et al.: 14-th Edition, Mc Graw-Hill, 1998.
- MASUR H. – Prevention and treatment of *Pneumocystis pneumonia*, *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1853.
- NIEDERMAN M.S. – An approach to empiric therapy of nosocomial pneumonia, *Med. Clin. North Am.*, 1994, 78, 1081.
- SHELHAMER J.H. et al.: NIH Conference: Respiratory disease in the immunosupressed patient. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117, 415.
- SILVER D.R., COHEN I.L., WEINBERG P.F. – Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in an intensive care unit. *Chest*, 1992, 101, 194.
- \* \* \* – Guidelines for the initial management of adults with community acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148, 1418.



## CAPITOLUL IV

# SUPURAȚIILE PULMONARE

Conf. dr. **OVIDIU BERCEA**, Prof. Dr. L. GHERASIM

Definiție .....	119	Examenе paraclinice .....	123
Epidemiologie .....	119	Forme clinice particulare .....	124
Etiologie .....	119	Diagnostic .....	125
Morfopatologie .....	120	Evoluție. Complicații. Prognostic .....	128
Patogeneza .....	120	Tratament .....	129
Tablou clinic .....	122	Bibliografie selectivă .....	133

**Definiție.** Abcesul pulmonar este forma comună a supurațiilor parenchimului pulmonar caracterizată morfologic prin focare circumscrise de inflamație supurativă cu evoluție spre necroză și excavare, iar clinic prin bronho-ree purulentă, deseori fetidă. Mai puțin frecvente sunt formele difuze, cu focare pluricentrice de excavație.

Abcesele pulmonare *primitive* se dezvoltă pe teritorii pulmonare indemne, iar etiologic aparțin infecțiilor cu bacterii *anaerobe*.

Abcesele pulmonare *secundare* constituie complicații ale unei leziuni locale preexistente (cancer, corpi străini, chisturi etc.) sau modalități evolutive ale pneumoniilor cu stafilococi, *Klebsiella*, *Pseudomonas* ș.a. (pneumonii „abcedate”). În abcesele secundare bacteriile *aerobe* au rol dominant, participarea celor *anaerobe* fiind inconstantă și relativ rară.

**Epidemiologie.** Date epidemiologice exacte lipsesc. Se apreciază totuși că în era antibiotică incidența abceselor pulmonare s-a redus considerabil datorită tratării sistemice și nediscriminative a tuturor infecțiilor respiratorii. În România se spitalizează anual peste 3000 de cazuri diagnosticate drept abcese pulmonare și empieme (cod OMS 328.0), iar letalitatea acestor cazuri este de 1-2‰ (1,6‰ în 1991).

## ETIOLOGIE

În abcesele pulmonare primitive flora bacteriană izolată din sputa purulentă conține în 80-90% din cazuri bacterii *anaerobe* aparținând florei comensale a cavității orofaringiene. Pe primul plan se află speciile nesporulate din genurile *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella* ș.a. Oca-

zional se pot izola și anaerobi nesporulați (*Clostridium*). La aproximativ 50% din cazuri flora este strict anaerobă, iar în rest mixtă (anaerobi și aerobi). Flora anaerobă este de regulă *polimicrobiană*, asociind 2-3 specii sau mai multe.

Bacteriile *aerobe* produc relativ rar abcese pulmonare tipice. Ele se asociază însă celor anaerobe în multe abcese pulmonare primitive și reprezintă flora etiologic dominantă în majoritatea supurațiilor secundare și în pneumoniile abcedate. Speciile izolate sunt variate, dintre ele cele mai importante fiind: *Staph.aureus*, *Str.pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, și ocazional, *E.coli*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *H.influenzae* ș.a.

## MORFOPATOLOGIE

În faza inițială, *abcesul pulmonar acut* este o colecție purulentă delimitată de țesut pulmonar densificat inflamator. După stabilirea drenajului bronșic, abcesul apare ca o cavitate cu perete intern anfractuos acoperit cu magmă purulentă înconjurată de țesut inflamator necrotic. Histologic peretele are o structură concentrică (puroi, fibrină, alveolită fibrinoasă sau purulentă, alveolită catarală, zone de țesut de granulație reacțional, zone de scleroză incipientă). Vasele vecine prezintă leziuni de tromboză produse prin inflamație, iar bronșiile sunt constant edemate, infiltrate cu celule rotunde și prezintă modificări de scleroză, mai ales la nivelul peretelui cavității. Leziunile bronșice stenozate creează uneori un mecanism de supapă care balonizează abcesul, favorizând producerea de alternanțe de drenaj și retenție secretorie.

*Abcesele pulmonare cronice* au întotdeauna un perete cu un grad mai înaintat de organizare fibroasă. Cele în evoluție au un înveliș intern purulent, cu zone de deterjare și epitelizare malpighiană sau cilindrică. Peretele cavității este subțire și are structură granulomatoasă, slab vascularizată. Uneori granulomul delimitat se dezvoltă exuberant (muguri). Abcesele epitelizate prezintă un înveliș intern continuu și un perete cu structură granulomatoasă sau fibroasă iar cele deterjate, un înveliș colagenic parțial epitelizat. Scleroza pericavității minimă, moderată sau difuză, este totdeauna prezentă.

În plămânul adiacent se pot observa de asemenea: focare de atelectazie, scleroză și alveolită lipofagică, bronșii distorsionate, colabate sau ectaziate, precum și o vascularizație intensă, cu leziuni de arterită, tromboză și scleroză.

Procesul patologic se poate extinde la pleură, dar empiemele pleurale asociate nu sunt prea rare.

Cronicizarea abceselor pulmonare poate conduce la remanieri anatomice extinse, interesând totalitatea unui lob sau plămân, care devin sediul unei pneumonii supurative (secundare abcesului cronicizat) cu aspect de densificare retractilă pluriexcavată.

## PATOGENEZĂ

Majoritatea abceselor pulmonare sunt produse de agenți infecțioși, în special bacterii anaerobe, dar și germeni aerobi sau floră mixtă. Rareori cavită-

țile pulmonare, asemănătoare abcesului bacterian sunt produse de fungi, paraziți, micobacterii sau inflamații de tip special (necrotizante sau granulomatoase).

În formarea abceselor pulmonare bacteriene, intervin o combinație de trei factori: aspirația, deficite de apărare ale gazdei, mărirea inoculumului infecțios și sursa infecției.

*Sursele de infecție* sunt, cu puține excepții, endogene, agenții etiologici recrutându-se din flora bacteriană anaerobă și aerobă ce colonizează, în mod normal cavitățile naturale ale organismului uman („floră autohtonă“).

În orofaringe germenii anaerobi predomină numeric la nivelul șanțurilor gingivale, plăcilor dentare și criptelor amigdalene. Ei reprezintă cauza comună a infecțiilor bucodentare (paradentoză, gingivite, abcese, granuloame) și sunt frecvent izolați în sinusite, otomastoidite și abcese periamigdalene.

În colon, bacteriile anaerobe comensale sunt de 100-1000 ori mai numeroase decât cele aerobe și constituie agenți patogeni de prim plan ai infecțiilor piogene din sfera abdominală și de la nivelul tractului genital feminin (apendicită, peritonită, perforații apendiculare și colice, complicațiile chirurgiei colonului, avorturi septice, piosalpinx ș.a.).

Vehicularea germenilor în parenchimul pulmonar se face fie prin *aspirație*, din căile aerodigestive superioare, fie prin diseminare *hematogenă* din focarele extrapulmonare. Mai rară este propagarea prin *contiguitate* (de la abcese hepatice amebiene, plăgi toracice infectate ș.a.).

Aspirația conținutului bucofaringian în plămâni este favorizată de condițiile care dereglează mecanismul tusei și deglutiției ca: alterări ale stării de conștiință (narcoză, comă, ebrietate, epilepsie, accidente vasculare cerebrale, intoxicații cu sedative), boli esofagiene, afectări ale nervilor cranieni, vărsături incoercibile, precum și intervenții chirurgicale din sfera ORL (amigdalectomii, laringectomii), abdominală (apendice, colon, rect) sau stomatologică (extracții dentare).

În cazuri mai puțin frecvente abcesele pulmonare apar prin diseminare hematogenă din focare extrapulmonare, deseori în cadrul unei stări septice severe.

Șansa ca mecanismele amintite să dea naștere proceselor necrotic-supurative pulmonare crește în prezența condițiilor sistemice care compromit apărarea antiinfecțioasă a organismului (diabet zaharat, ciroză hepatică, cancere avansate, corticoterapie, terapia imunodeprimantă etc.).

Se presupune că aspirația intempestivă, generatoare de focare pneumonic-necrotice pulmonare conduce la embolizarea bronșiilor teritoriului afectat creând astfel condiții de anoxie tisulară locală ce favorizează proliferarea germenilor anaerobi. Leziunile preexistente cu caracter ischemic și necrotic (hipoxie locală) favorizează de asemenea grefarea anaerobilor (cancer, bronșiectazii, obstrucții bronșice, infarcte pulmonare).

În situațiile amintite, în respectivele teritorii, se înregistrează scăderea anormală a potențialului de oxido-reducție. Cât privește toxicitatea oxigenului pentru germenii anaerobi cercetările au sugerat că nu este vorba de o acțiune

directă, ci de incapacitatea metabolică a anaerobilor de a neutraliza ionii și radicalii oxidanți ( $O_2$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH$ ) rezultați din contactul lor cu oxigenul.

Întrucât mecanismul de aspirație a germenilor este patogenetic determinant în producerea abcesului pulmonar, localizarea abcesului este determinată de gravitate și poziția corpului în timpul aspirației. Abcese pulmonare sunt localizate tipic în segmentele bazale ale lobilor inferiori, segmentul superior al lobului inferior, segmentele posterioare ale lobilor superiori, analog cu localizarea pneumoniilor de aspirație.

## TABLOU CLINIC

În cazurile tipice, boala începe la câteva zile după inhalarea materialului infectant. **Debutul** simulează în general o pneumonie acută banală cu febră și alterarea stării generale, în dezacord cu penuria semnelor fizice. Deseori debutul este insidios, cu manifestări pseudo-gripale care trenează 1-2 săptămâni. Există însă și debuturi brutale, cu tablou de pneumonie gravă, bronhoree purulentă abundentă și hemoptizii repetate. În sfârșit, există cazuri la care cointeresarea pleurei este relativ precoce îmbrăcând, de la descoperire, aspect de supurație pleuro-pulmonară sau de empiem pleural primitiv.

Excavarea focarului de pneumonie necrotică survine de regulă după 5-10 zile, când sputa devine abundentă, franc purulentă și deseori fetidă. Evacuarea colecției purulente în bronșii este uneori anunțată de exacerbarea tusei, de o mică hemoptizie sau de fetiditatea respirației. Vomica masivă brutală cu eliminarea prin chinte violente de tuse a unei cantități mari de puroi este în prezent mult mai rară decât în descrierile clasice. Mai frecvent colecția purulentă este evacuată fracționat, în cantități de ordinul zecilor de mililitri (vomică fracțională) sau prin eliminarea la intervale apropiate a unor spute purulente cu volum mare (vomica numulară).

Trecerea la **faza de supurație deschisă** este însoțită de o ameliorare pasageră a fenomenelor generale și funcționale. În această fază, bronhoreea purulentă (100-300 ml/24 ore) este semnul caracteristic. Ea se asociază cu febră de tip oscilant sau neregulat, paloare, slăbire, anorexie.

*Sputa* are unul din următoarele aspecte:

a) puroi galben-verzui omogen, acoperit cu un strat subțire de serozitate spumoasă;

b) spută pluristratificată, indiciu al asocierii unei hipersecreții bronșice importante;

c) spută purulentă intermitent sau constant hemoptică (striată sau uniform colorată cu sânge). Fetiditatea expectorației, de regulă discretă sau intermitentă, poate fi percepută nu numai de bolnav dar și de cei din jur. Este un semn frecvent și caracteristic, legat de rolul dominant al florei bacteriene anaerobe în geneza supurației. Fetiditatea este prezentă la aproximativ 50% din cazuri, absența ei neexcluzând rolul etiologic al bacteriilor anaerobe.

Anamneza și contextul clinic în care apare abcesul permite la 50-70% din cazuri identificarea unor condiții favorizante ale aspirației conținutului cavi-



tății orofaringiene sau a unor focare extrarespiratorii generatoare de metastaze hematogene ale infecției cu anaerobi.

**Semne fizice.** Examenul cavității bucale evidențiază la 60-70% din bolnavi paradentoză și/sau gingivite. Semnele fizice toracice nu sunt în general submatitate percutorie și diminuarea respirației, asociate uneori cu raluri ume-de. Sindromul cavitat tipic este excepțional. La unele cazuri există semne de revărsat pleural (empiem pleural) sau semne hidroaerice (piopneumotorax).

## EXAMENE PARACLINICE

**Semne radiologice.** În faza de formare, examenul radio-tomografic evidențiază opacități omogene, rotunjite sau opacități sistematizate, uni- sau pluri-segmentare. În faza de supurație deschisă semnul radiologic caracteristic este *imaginea hidroaerică intrapulmonară*. Aspectul cel mai frecvent este cel de imagine cavitară cu contur gros, cu ax mare vertical și nivel lichidian orizontal. Abcesele primitive sunt unice în 60-80% din cazuri și au ca localizare selectivă subsegmentul axilar superior și segmentul Fowler, plămânul drept fiind mai frecvent afectat decât cel stâng. Ele au de regulă dimensiuni medii (3-5 cm diametru) și sunt mai rar gigante. Topografia abceselor secundare se suprapune cu cea a leziunii bronho-pulmonare primare. Variabilitatea dimensiunii cavității și a nivelului lichidian de la un examen la altul, în funcție de alternanțele retenției și drenajului conținutului purulent, constituie un semn diagnostic important de abces pulmonar.

**Semne bronhologice.** Examenul bronhoscopic are, cel puțin inițial, indicații relativ limitate în abcesul pulmonar. Explorarea poate fi necesară pentru urmărirea evoluției sub tratament. Indicațiile de bronhoscopie sunt sintetizate în tabelul I. Cel puțin 10% din abcesele pulmonare ale adultului sunt secundare cancerelor bronșice descoperite bronhoscopic. În plus, bronhoscopia permite aspirația puroiului ce stagnează în bronșii, ceea ce ameliorează considerabil drenajul supurației, ca și extracția corpurilor străini. În supurațiile primitive se constată prezența secrețiilor purulente în bronșiile teritoriului bolnav (procedeu de localizare) și modificări locale de tip congestiv-inflamator ale mucoasei bronșice.

TABELUL I

### Indicații de bronhoscopie în abcesul pulmonar (după Cassiere H.E. et al., 1998)

#### Prezentare atipică

Absența febrei

Leucocite  $< 11\,000/\text{mm}^3$

Absența simptomelor sistemice

Evoluția fulminantă

Absența factorilor predispozanți pentru aspirație

Localizarea atipică a abcesului

Lipsa de răspuns la tratamentul antibiotic

Prezența de adenopatii mediastinale

Suspiciune de neoplasm bronhopulmonar

Suspiciune de corp străin

**Date de laborator.** Leucograma arată creșterea numărului leucocitelor până la 20-30 000/mm<sup>3</sup> cu devierea spre stânga a formulei Arneth-Schilling.

*Sputa*, purulentă macroscopic, conține de regulă o floră bacteriană polymorfă. Microscopic se pot evidenția bacili gramnegativi fusiformi (*Fusobacterium*) sau cu colorație bipolară (*Bacteroides*) și, mai rar, spirochete, la cazurile încă netratate cu penicilină. Cultura, în condiții de aerobioză, permite izolarea unei flore polymorfe alcătuită din saprofitii comuni ai cavității naso-faringiene, deseori asociații cu germeni aerobi „oportuniști”. Evidențierea florei anaerobe, formată din comensalii cavităților naturale sau căilor digestive, reclamă tehnici speciale de recoltare a sputei și prelucrare de laborator puțin răspândite în practica de rutină.

## FORME CLINICE PARTICULARE

**Abcesul pulmonar „decapitat”.** Considerate în faza de debut drept pneumopatii „banale”, o parte din abcesele pulmonare sunt supuse unui tratament chimioantibiotic scurt, insuficient pentru a asigura vindecarea leziunii, dar capabil să suprimă sau să estompeze simptomatologia caracteristică (abcese „decapitate”). Bronhoreea purulentă este considerabil redusă sau temporar suprimată, vomica poate lipsi sau lua aspectul de „microvomică”, iar fetiditatea este de obicei discretă și pasageră. Boala evoluează „în doi timpi”, ameliorarea inițială fiind urmată, la intervale variabile, de recrudescența semnelor clinice. Rezultatul este stabilirea diagnosticului corect cu o întârziere de câteva săptămâni.

Sub aspect **topografic**, *abcesele lobului mediu*, lingulei și piramidei bazale se caracterizează prin drenajul lor deficitar, prin importanța leziunilor adiacente și prin precocitatea formării bronșiectaziilor. Cele situate în proximitatea diafragmului și peretelui toracic se pot exterioriza prin durere toraco-abdominală.

Abcesele pulmonare **mari** sau **gigante** (peste 6 cm diametru) conduc de regulă la vindecări cu defect (cavități reziduale, bronșiectazii) și necesită mai frecvent intervenții chirurgicale.

**Pneumonia cu anaerobi neexcavată** sau încă neexcavată reprezintă o entitate morbidă ale cărei trăsături au fost precizate după perfecționarea metodelor de recoltare a sputei (puncție transtraheală) și de izolare și identificare prin cultură a bacteriilor anaerobe. Ea se caracterizează prin focare pneumonice localizate preferențial în segmentele bazale ale lobilor inferiori, fără necroză evidențiable radiologic, fără expectorația fetidă și cu evoluția de regulă acută, rapid influențată de tratamentul antibiotic. În absența mijloacelor de evidențiere a florei anaerobe din spută diagnosticul diferențial cu pneumoniile cu germeni aerobi este foarte dificil.

Pneumonia cu anaerobi constituie un stadiu premergător abceselor pulmonare sau empiemelor pleurale. Cunoscută încă din era preantibiotică acest tip de pneumonie a devenit mai frecvent în anii postbelici datorită antibioticoterapiei aplicate precoce, care jugulează procesul în faza prenecrotică.

Relativ rară este forma cronică a pneumoniei cu anaerobi care poate evolua, fără necroză, câteva luni.

**Supurațiile pulmonare difuze** cu germeni anaerobi au un tablou radio-clinic diferit de al abceselor pulmonare tipice. Procesul este lipsit de tendința la delimitare reacțională a focarului inițial, iar necroza pluricentrică. În era preantibiotică „gangrena pulmonară” caracterizată prin fetiditatea intensă, de tip putrid a sputei, evoluția acută sau supraacută a bolii, cu letalitate cvasiconstantă și caracterul necrotic-sfacelar multicentric al leziunii constituia prototipul pneumoniilor necrozante extensive cu germeni anaerobi. În prezent aceste forme de supurație sunt rare, dar prognosticul lor rămâne sever (până la 20% letalitate).

**Pneumoniile de aspirație.** Aspirația conținutului gastric acid (sindromul Mendelson) se poate produce în cursul sau după anestezie generală sau în come de diferite origini când pacientul varsă și aspiră material eliminat (suc gastric, particule alimentare). Se manifestă prin dispnee (edem pulmonar toxic difuz), focare de opacitate radiologică de regulă bilaterale, care pot evolua spre excavare. Flora anaerobă este izolată cvasiconstant (vezi „Pneumoniile de aspirație”).

Supurațiile pulmonare *secundare* îmbracă aspecte radiologice variate în funcție de natura leziunii preexistente (vezi „Diagnostic”).

## DIAGNOSTIC

În perioada de debut, abcesele pulmonare nu pot fi diferențiate de pneumopatiile acute comune. Elementele de suspiciune sunt furnizate de prezența condițiilor favorizante ale aspirației bronhogene, caracterul mai sever al simptomelor, leucocitoza foarte crescută și uneori fetiditatea halenei. Diagnosticul se clarifică, de regulă, doar după evacuarea abcesului, apariția bronhoreei purulente și decelarea imaginii hidroaerice la examenul radiologic. Evaluarea corectă a bronhoreei purulente necesită colectarea într-un vas gradat a sputei eliminate în 24 ore, examinarea aspectului și mirosului, precum și volumul ei („semnul borcanului”). Un alt element important de diagnostic este încrucișarea curbelor de temperatură și volumului sputei în cursul episoadelor de retenție și evacuare a abceselor. În abcesele pulmonare „decapitate” prin tratamentele anterioare, investigația anamnestică atentă capătă o deosebită importanță. Ea descoperă condițiile favorizante mai frecvent implicate în patogenia supurațiilor, identifică o vomică discretă sau fetiditatea pasageră a sputei și respirației, corelează tabloul actual cu tratamentul antibiotic „orb” deja aplicat. Examenul radiologic și răspunsul la tratamentul cu chimio-antibiotice completează elementele diagnosticului acestei categorii de abcese pulmonare. Examenul microscopic al sputei evidențiază o floră bogată, polimorfă, uneori cu aspecte morfologice evocatoare pentru germenii anaerobi (bacili gram-negativi fusiformi sau cu colorație bipolară). Prin contrast, cultura în *aerobioză* poate fi sterilă, săracă sau discordantă față de microscopie.

*Supurațiile pulmonare difuze* cu germeni anaerobi (vezi „Forme clinice particulare“) se caracterizează radiologic prin opacități difuze, uneori sistematizate segmentar sau lobar, hiperclarități și nivele lichidiene multiple, de diferite dimensiuni, sindrom infecțios acut sau subacut și spută purulentă, fetidă în peste 50% din cazuri.

Odată stabilit diagnosticul de supurație pulmonară, este necesară *precizarea naturii primitive sau secundare* a bolii.

*Supurațiile pulmonare bronhogene* sunt în peste 50% din cazuri secundare unor afecțiuni preexistente. Dintre acestea pe primul plan se află cancerul bronhopulmonar. Este recomandabil ca la bolnavii trecuți de 45-50 ani orice supurație bronhopulmonară să fie considerată ca fiind de origine malignă, până când investigațiile diagnostice și urmărirea în timp infirmă această ipoteză. Bronhoscopia trebuie practică sistematic deoarece mai mult de 50% din cancerele bronșice supurate pot fi astfel descoperite. Alături de bronhoscopie, examenul histologic al biopsiilor și examenul citologic al sputei pot preciza diagnosticul. Argumente în favoarea originii neoplazice a supurației și constituie caracterul recurent al acesteia, răspunsul incomplet la tratamentul chimioantibiotic intensiv, frecvența hemoptiziilor și cavitatea cu perete gros, neregulat.

În *bronșiectaziile abcedate* (abcese bronșiectazice, supurații pulmonare peribronșiectazice) semnele radio-clinice de supurație pulmonară apar la un bolnav cu bronhoree purulentă, eventual cunoscut ca purtător de bronșiectazii (bronhografii anterioare). Supurațiile peribronșiectazice îmbracă de regulă aspectul de supurație pulmonară difuză, cu evoluție cronică.

Dintre *chisturile pulmonare infectate* supurează mai frecvent cele cu conținut lichidian (bronhogene sau hidatice), mai ales cele evacuate. În favoarea originii chistice a supurației pledează regularitatea conturului cavității și, în cazul chisturilor aeriene, multiplicitatea posibilă a imaginilor evidențiate mai bine pe examenul CT. Deseori diagnosticul nu poate fi pus decât pe piesa de exereză pulmonară.

În cazul *corpilor străini endobronșici*, diagnosticul este deseori orientat de indicațiile anamnezei (inhalarea accidentală de fragmente alimentare sau obiecte diverse, anestezie generală în trecutul apropiat ș.a.) și certificat prin bronhoscopie, care în majoritatea cazurilor permite și extragerea corpului străin.

*Stenozele bronșice* produse de tumorile benigne sau de tuberculoza bronșică se complică rar cu abcese pulmonare. Diagnosticul este și în acest caz bazat pe datele investigațiilor bronhologice (bronhoscopie și bronhografie), radio-clinice și de laborator.

*Tuberculoza pulmonară* se poate ascunde, în cazuri rare, sub masca unei supurații pulmonare (debuturi supurative ale ftiziei). Aspectul radiologic de imagine hidro-aerică, ca și simptomatologia dominantă de bronhoree purulentă, uneori fetidă, pretează la confuzie cu abcesul pulmonar primitiv. Bacilii tuberculoși nu pot fi, de regulă, evidențiați decât după atenuarea puseului supurativ prin tratament antibiotic adecvat. În cursul evoluției tuberculozei supurațiile

parenchimatoase sunt excepționale, nu însă și cele bronșice având ca substrat bronșiectaziile posttuberculoase. Complicarea supurațiilor pulmonare cronice prin tuberculoză este în prezent rară. Emisiuni temporare de bacili tuberculoși prin lipsa supurativă a unor fragmente de țesut tuberculos cicatriceal, pot fi ocazional înregistrate în supurațiile pulmonare (bacili „de sortie“).

Dintre *pneumoniile bacteriene* specifice cu germeni aerobi, cele cu stafilococi și *b. Friedländer* (*Klebsiella*) au o pronunțată tendință la necroză și supurație. Din abcesele pulmonare comune și din pneumoniile necrozante tratate insuficient sau dezvoltate la organisme tarate se pot dezvolta pneumonii cronice supurative cu tablou radio-clinic de supurație pulmonară difuză și evoluție spre pioscleroză.

*Abcesele pulmonare hematogene* reprezintă complicații ale septicemiilor cu germeni piogeni sau ale emboliilor septice, pornite din tromboflebite ale venelor mari sau venelor bazinului. Dintre septicemii, cele stafilococice produc la sugari și copii mici frecvente abcese pulmonare hematogene, de regulă multiple și cu topografie periferică. Aceste abcese comunică cu bronșii de calibru mic, la nivelul cărora se creează cu ușurință un mecanism de ventil, acționat de hiperpresiunea intrapulmonară din tuse sau plâns. Rezultă formațiuni de tip bulos sau chistic (pneumatocele), aflate sub tensiune, care datorită topografiei lor periferice perforează frecvent pleura dând naștere la empieme sau piopneumotorace stafilococice. Abcesele hematogene stafilococice apar în contextul radioclinic al stafilococilor pleuropulmonare. Ocazional septicemiile cu streptococi, *Klebsiella*, anaerobi ș.a. pot determina supurații pulmonare de origine hematogenă.

Abcesele formate prin necroza și supurația *infarctelor pulmonare* sunt foarte rare. Germenii piogeni aparțin florei mixte comune a tractului respirator. Abcesele datorate emboliilor septice sunt de regulă stafilococice.

*Traumatismele toracice* se pot complica cu abcese pulmonare, cele deschise în special prin aportul exogen, de germeni piogeni, iar cele închise prin infectarea secundară a hematoamelor pulmonare cu germeni din căile respiratorii.

Supurațiile pulmonare de *contiguitate* rezultă din propagarea în parenchimul pulmonar a unei supurații subdiafragmatice (abces hepatic amibian și, mai rar, abcese subfrenice cu piogeni banali) sau mediastinale (supurații mediastinale).

**Diagnosticul diferențial** al formei comune de abces pulmonar se concentrează, în practică, pe *diagnosticul etiologic al unei cavități pulmonare*. Multiple condiții etiologice și afecțiuni pulmonare evoluează frecvent spre formarea de cavități pulmonare (tabelul II). Diferențierea acestora de abcesul pulmonar bacterian este esențială pentru conduita terapeutică și pentru prognostic.

Radiografic, unele empieme pleurale și bule infectate sunt diferențiate cu dificultate de abcesul pulmonar. Empiemul pleural se poate dezvolta ca o complicație sau poate fi cauza unui abces pulmonar. Când empiemul realizează o imagine hidroaerică, atunci este prezentă o fistulă pleuropulmonară. Examinarea radiologică în diverse poziții și în special de profil precizează aproape

TABELUL II

**Leziuni cavitare pulmonare**

- 
1. Bacteriene
    - Abcese cu anaerobi
    - Abcese cu aerobi
    - Bule infectate
    - Infarct pulmonar infectat
    - Empiem
    - Tuberculoză
  2. Infecții fungice
    - Coccidioidomicoza
    - Histoplasmoza
    - Blastomicoza
    - Aspergiloza
    - Criptococoza
  3. Infestări parazitare
    - Echinococoza
    - Amoebioza
  4. Neoplazii
    - Carcinom bronșic (cu celule scuamoase)
    - Carcinom metastatic colorectal renal
    - Limfom
    - Boala Hodgkin
  5. Leziuni inflamatorii
    - Granulomatoza Wegener
    - Sarcoidoza
- 

totdeauna sediul imaginii hidroaerice. CT poate furniza informații mult mai precise; în cazul empiemului peretele este subțire, neted, fără reacție inflamatorie în jur, parenchimul pulmonar fiind normal. Bulele infectate au de asemenea la examenul CT perete subțire și eventual cu minimă inflamație în jur.

**EVOLUȚIE. COMPLICAȚII. PROGNOSTIC**

În epoca preantibiotică peste 50% din abcesele pulmonare, în special cele fetide, se cronicizau evoluând spre constituirea unei pioscleroze pulmonare ireversibile. Vindecări spontane prin drenajul complet al colecției purulente se înregistrau în cca 20%. Decesele erau frecvente (peste 30%), iar complicațiile numeroase și grave: hemoptizii, gangrenă pulmonară, septicemie, abcese metastatice, empieme pleurale, piopneumotorax, bronșiectazii („abcese bronșiectaziente”), tuberculoză pulmonară, amiloidoză, insuficiență cardiopulmonară.

Generalizarea antibiochimioterapiei precoce a infecțiilor respiratorii a determinat o reducere drastică și rapidă a incidenței abceselor pulmonare comune. Concomitent s-a obținut, datorită tratamentului aplicat supurațiilor constituite, o creștere masivă a ratei de vindecare și o remarcabilă rărire a complicațiilor locale și generale.

Cronicizările sunt în prezent datorate mai puțin limitelor terapiei cât depistării tardive, diagnosticelor eronate și tratamentele incorecte. La fel ca în

tuberculoză, în abcesele pulmonare eșecurile terapiei chimioantibiotice sunt, mai ales, de ordin operațional.

## TRATAMENT

Principalele obiective ale tratamentului sunt: distrugerea florei bacteriene patogene, drenajul focarului pulmonar și al empiemelor, ablația chirurgicală a leziunilor cronicizate și înlăturarea cauzelor primare ale supurațiilor pulmonare secundare. Aceste obiective se pot realiza prin tratament medical sau chirurgical.

**Tratament medical.** *Antibioterapia* (tabelul III). În abcesele pulmonare primitive antibioticele de elecție sunt cele cu spectru anaerob larg, toxicitate redusă, penetranță bună în focarele necrotice și cost redus.

TABELUL III

Antibioterapia supurațiilor pulmonare cu germeni anaerobi<sup>1</sup>

Medicament	Cale	Doză/zi	Prize/zi	Observații
Penicilina G <sup>2</sup>	i.v.	10-20 mil. UI	1-2	Rezistență a grupului <i>B. fragilis</i>
Metronidazol <sup>3</sup>	i.v., oral	2 g	2-4	Resistență a unor germeni Gram-pozitivi ( <i>Propionibacterium</i> )
Cloramfenicol	oral, i.v.	3-4 g	4	Spectru anaerob foarte larg (cvasitotalitatea speciilor)
Clindamicină	i.v.	2,4 g	3-4	Spectru anaerob larg (inclusiv <i>B. fragilis</i> )
Cefoxitină	i.v.	3-6 g	3	Spectru anaerob larg
Amoxicilină + Clavulanat	oral	2 g	2-3	Spectru anaerob foarte larg (100%)
Ticarcilină + Clavulanat	i.v.	4-6 g	3-4	Spectru anaerob și aerob foarte larg
Carbenicilină	i.v.	12-15 g	3-6	Idem
Ticarcilină	i.v.	6-30 g	3	Idem
Mezlocilină	i.v.	15 g	3	Idem
Piperacilină	i.v.	15-18 g	3	Idem
Imipenem	i.v.	12 g	3	Idem
	i.v.	1-2 g	3	Spectru „ultralarg” (aerobi și anaerobi)

<sup>1</sup> Dozajul în „faza de atac” a tratamentului. Asociații sinergice *in vitro*: Penicilină + Metronidazol, Clindamicină + Metronidazol.

<sup>2, 3</sup> Medicamente de elecție (în asociație).

Aceste condiții sunt îndeplinite, în proporții variate, de:

- Penicilina G, bactericidă, puțin toxică, activă asupra majorității speciilor anaerobe, nu însă și a grupului *B. fragilis*;
- Metronidazolul, bactericid, bine tolerat, dar inactiv asupra câtorva specii grampozitive (stafilococi microaerofili, *Propionibacterium* ș.a.);
- Clindamicina, cu acțiune dominant bacteriostatică dar activă și asupra grupului *B. fragilis*;

– Cloramfenicol, bacteriostatic asupra cvasitotalității speciilor anaerobe, dar de utilizare mai restrânsă datorită toxicității hematologice potențiale (anemii aplastice rare, ireversibile). Mai puțin toxic este, din același grup *tiamfenicolul*.

Experiența ultimelor decenii a arătat că în formele comune ale supurațiilor pulmonare cu germeni anaerobi penicilina G în doze mari (10-20 mil.u.i/zi) rămâne principalul antibiotic de elecție. Monoterapia cu doze mari de penicilina G s-a dovedit eficace, pe serii mari de bolnavi, la peste 80% din cazuri. Doza zilnică poate fi redusă dacă se asociază probenecid (4X500 mg/zi oral), medicament care crește concentrația antibioticului în sânge de 5-10 ori, prin diminuarea excreției tubulare a acestuia.

Posologia penicilinei G are mai multe variante, cu rezultate practic echivalente: perfuzii endovenoase (30-60 minute) de două ori sau chiar o singură dată pe zi, 2-4 injecții intramusculare sau intravenoase pe zi sau combinarea căilor intravenoasă și intramusculară.

O alternativă la tratamentul cu penicilină în abcesul pulmonar este reprezentată de clindamicină. Aceasta este activă față de majoritatea anaerobilor penicilino-rezistenți care s-ar găsi în 20-25% din cazuri, inclusiv majoritatea surselor de *B.fragilis*, *B.melaninogenicus* și *B.ureolyticus*. Clindamicina poate fi folosită astfel ca medicație de primă intenție în abcesul pulmonar sau în cazurile extrem de grave sau cele care nu au răspuns la penicilină. Dozele obișnuite sunt de 600 mg i.v. la 6-8 ore, timp de câteva zile, până la ameliorarea clinică importantă, urmate de 300 mg p.o. de 4 ori pe zi.

În ultimii ani se manifestă unele rezerve față de *monoterapia* cu penicilină sau cu metronidazol arătându-se că frecvența anaerobilor producători de betalactamaze (penicilinorezistenți) s-a mărit și că metronidazolul, administrat ca medicament unic, a dat rezultate nesatisfăcătoare în abcesele pulmonare cu aproape 40% eșecuri. Aceste rezerve au condus la *asocierea sistematică* a celor două medicamente care își completează reciproc spectrul de activitate, iar asupra germenilor sensibili acționează sinergic.

Antibiotice active asupra bacteriilor anaerobe, inclusiv asupra speciilor producătoare de betalactamaze, dar de utilizare mai restrânsă datorată costului ridicat sunt:

- unele betalactamine cu spectru larg (carbenicilină, ticarcilină, azlocilină, mezlocilină, piperacilină);
- Cefoxitina, singura cefalosporină activă și asupra grupului *B. fragilis*;
- Imipenem, tienamicină cu spectru ultralarg;
- Peniciline/inhibitori ai betalactamazelor (amoxicilină/clavulanat, ticarcilină/clavulanat, ampicilină/sulbactam).

Total inactiv asupra germenilor anaerobi este întregul grup aminoglicozidelor. Inferioare penicilinei ca activitate, toleranță și/sau cost sunt ampicilina, amoxicilina, oxacilina, majoritatea cefalosporinelor și fluorochinolonele. În sfârșit tetraciclina și eritromicina sunt rar folosite datorită activității lor variabile și inconstante.



Este important ca în faza inițială a tratamentului („faza de atac“) să se evite subdozajul medicamentelor administrându-se, în limitele permise de toxicitatea fiecăruia din ele, doze mari (tabelul III).

După 10-15 zile de tratament intensiv, în caz de răspuns favorabil, aceste doze pot fi reduse, eventual trecându-se (mai ales în ambulator) la o medicație orală în doze uzuale.

*Durata totală a tratamentului* este în medie de 4-6 săptămâni, criteriile eficacității acestuia fiind dispariția bronhoreei purulente și fetidității sputei, clarificarea opacităților radiologice, reducerea și deterjarea cavităților. Închiderea cvasicompletă a cavităților poate întârzia 1-2 luni sau chiar mai mult.

Tratamentul nu trebuie încheiat decât după ce ameliorarea clinică și imaginea radiologică reziduală au devenit stabile.

*Răspunsul terapeutic nesatisfăcător* după primele 5-7 zile are drept principale cauze: selecția inadecvată a medicamentelor sau dozajul lor incorect, empiemele pleurale asociate neevacuate, extensia și severitatea procesului infecțios, bolile asociate și starea mecanismelor de apărare. Alți factori asociați cu eșecul tratamentului medical sunt: aspirația recurentă, cavități mari (diametru peste 6 cm), pereții groși ai cavităților, simptome prelungite înainte de diagnostic și începerea tratamentului. În asemenea situații se impune reevaluarea cazurilor și adoptarea măsurilor corespunzătoare.

Supurațiile pulmonare primitive se vindecă, de regulă, prin antibioterapia vizând exclusiv flora anaerobă și aceasta chiar dacă flora din spută conține și germeni aerobi.

Se consideră totuși ca indicată la cazurile grave, cu risc vital, mai ales în mediu de spital, aplicarea unei medicații „de acoperire“, cu spectru larg, vizând atât flora anaerobă cât și pe cea aerobă asociată (stafilococi, streptococi, enterobacterii, *Pseudomonas* ș.a.). La astfel de cazuri se poate recurge de la început la preparatele din grupul amoxicilină/clavulanat (Augmentin), ticarcilină/clavulanat (Claventin) ș.a. sau la asociații ca: penicilină G + metronidazol + aminoglicozide (amikacin, gentamicină, tobramicină ș.a.; carbenicilină (sau ticarcilină, mezlocilină, piperacilină etc.) + metronidazol + aminoglicozid ș.a. În caz de eșec sau răspuns parțial este indicată izolarea florei aerobe din spută, puroi pleural sau sânge și aplicarea unei antibioterapii „țintite“ glidate de antibiogramă.

O conduită asemănătoare este indicată și în supurațiile pulmonare secundare, în care flora patogenă este aerobă sau mixtă. Antibioterapia inițială cu spectru larg, aerob și anaerob, va fi la nevoie corectată pe parcurs în funcție de răspunsul terapeutic și datele bacteriologice.

**Drenajul** focarelor supurative trebuie asigurat sistematic, indiferent de cauza și sediul procesului morbid. Drenajul de postură previne retenția puroiului în focare, reduce fenomenele septice și facilitează acțiunea chimioterapiei antibacteriene. În cazul coexistenței unui empiem pleural este obligatorie puncția pleurală evacuatorie și spălătura pleurală cu ser fiziologic urmată de chimioterapie generală și locală. Empiemele greu evacuabile prin puncție,

datorată topografiei sau închistării, trebuie drenate chirurgical (pleurotomie cu drenaj).

În caz de ineficiență a drenajului postural datorat stenozelor inflamatorii ale bronșiilor de drenaj (dopuri de mucus sau puroi, edem și infiltrație a mucoasei), este indicată bronhoaspirația, la nevoie repetată la 3-7 zile.

Ca **mijloace auxiliare**, la care se poate recurge în funcție de particularitățile fiecărui caz, sunt de reținut substanțele bronhodilatatoare, hidratarea perorală sau parenterală în scopul lichefierii secrețiilor bronhopulmonare, oxigenoterapia.

**Tratament chirurgical.** Tratamentul chirurgical este indicat în abcesele pulmonare cronicizate după minim 3 luni de tratament medical ineficace, interval în care constituirea unei pioscleroze lezionale reduce progresiv până la anulare, șansele unei vindecări prin mijloace conservatoare. În prezent proporția abceselor pulmonare primitive care necesită intervenții chirurgicale este redusă (sub 5%).

Intervențiile practicate sunt cel mai frecvent rezecții lobare și mai rar rezecții segmentare, plurisegmentare sau pulmonare. Pneumotomia este în prezent abandonată. În unele cazuri de excepție, la care intervențiile de exereză sunt contraindicate, se poate practica drenajul transparietal al cavității parenchimatose.

Momentul chirurgical optim presupune: absența fenomenelor clinice acute, stabilizarea bronhoreei purulente la un nivel cât mai redus (prin chimioterapie pregătitoare), funcție cardiorespiratorie compatibilă cu intervenția proiectată și absența tarelor organice (amiloidoză, insuficiență hepatică sau renală etc.). Condițiile enunțate subliniază importanța stabilirii indicației chirurgicale în timp util, înainte ca supurația cronică să afecteze grav starea generală, imunobiologică și funcțională a bolnavului.

**Tratamentul abceselor pulmonare secundare.** Complicațiile supurative ale pneumoniilor bacteriene cu germeni aerobi (stafilococi, streptococi, *Klebsiella*, *B. piocianici* etc.) se tratează după principiile și metodele indicate la capitolul „Pneumonii”.

Abcesele metastatice apărute în cadrul septicemiilor cu germeni anaerobi sau aerobi reclamă un tratament medical care vizează depășirea momentului acut prin chimioterapie adaptată chimiosensibilității germenilor și, la cazurile indicate, extirparea chirurgicală a focarului primar.

Tratamentul supurațiilor secundare tumorilor bronșice, benigne sau maligne, corpiilor străini endobronșici, fistulelor esobronșice, bronșiectaziilor, malformațiilor congenitale (chisturi aeriene, plămân polichistic, emfizem gigant, hipoplazie sau aplazie pulmonară, sechestrațiilor pulmonare, chisturi bronhogene ș.a.), chisturilor hidatice supurate traumatismelor toracice etc. se desfășoară de regulă în doi timpi: a) tratament chimioantibiotic aplicat după normele indicate în tratamentul abceselor pulmonare primitive și b) tratament chirurgical destinat să înlăture prin exereză, excizie, rezecție, cauza primară.

Tratamentul medical (chimioterapie, drenaj, rehidratare etc.) este destinat, în asemenea cazuri, să rezolve sau cel puțin să stabilizeze procesul supurativ, pregătind la cazurile indicate momentul operator.

**BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

- BARTLETT J.G. – Antibiotics in lung abscess. *Semin. Respir Infect.*, 1991, 6, 103-111.
- BARTLETT J.C. – Lung Abscess – In „Textbook of Pulmonary Diseases“. Ed. Baum G.L. et al., fourth edition, Little Brown, 1989.
- CASSIERE H.A., NIEDERMAN M.S. – Aspiration pneumonia, lipoid pneumonia and lung abscess. In „Textbook of Pulmonary Diseases“, Ed. Baum G.L. et al., sixth edition, Lippincott-Raven, 1998.
- HAMMOND M.M. et al – The etiology and antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms in acute community – acquired lung abscess, *Chest*, 1995, 108, 937-941.
- MORI T. et al. – Lung abscess: analysis of 66 cases from 1979-1991, *Intern. Med.*, 1993, 32, 278-284.
- WIDEMANN H.P. et al. – Lung abscess and empyema. *Semin. Thorac Cardiovasc. Surg.*, 1995, 7, 119-128.



## CAPITOLUL V

# BRONȘIECTAZIILE

Conf. **O. BERCEA**, Prof. dr. E. CORLAN

Definiție .....	135	Explorare paraclinică .....	140
Epidemiologie .....	135	Diagnostic .....	142
Etiologie .....	136	Evoluție. Complicații .....	143
Morfopatologie .....	138	Tratament și profilaxie .....	143
Patogeneză și fiziopatologie .....	139	Bibliografie selectivă .....	147
Tablou clinic .....	139		

**Definiție.** Bronșiectaziile sunt dilatații permanente și ireversibile ale bronșiilor de calibru mediu (subsegmentare), însoțite de alterări structurale ale peretelui și de obliterarea ramificațiilor lor distale („fund de sac”), care se exprimă clinic în special ca urmare a grefării locale a unei infecții bacteriene de tip supurativ (bronhoree purulentă), cu caracter recurent și tendință la cronicizare.

**Epidemiologie.** Deși prevalența acestei boli în diferite populații nu a fost niciodată precis determinată, diagnosticul depinzând de disponibilitatea unor investigații (bronhografie, tomodesitometrie) sau de efectuarea autopsiilor, estimările bazate pe statistici de spital arată că în perioada preantibiotică frecvența bronșiectaziilor era foarte ridicată. Boala afecta preponderent copiii și îmbrăca forme severe, frecvent letale.

În cursul ultimelor decenii, în țările europene și ale Americii de Nord s-a înregistrat o scădere importantă a frecvenței bronșiectaziilor odată cu reducerea numărului de bronșiectazii postinfecțioase, datorată probabil antibioterapiei și vaccinărilor profilactice pe scară largă. În aceste zone au trecut pe prim plan bronșiectaziile asociate unor afecțiuni de sistem, în timp ce bronșiectaziile postinfecțioase sunt încă foarte frecvente în țările slab dezvoltate.

Datele de mai sus au consolidat ipoteza potrivit căreia majoritatea bronșiectaziilor sunt dobândite post natal, în strânsă relație fie cu infecțiile bronhopulmonare severe ale copilăriei (rujeolă, tuse convulsivă, tuberculoză ș.a.), fie cu infecții repetate sau cu evoluție cronică survenite ulterior în cursul vieții, când modificări locale (obstrucții) sau genetice/congenitale favorizează infecția

și inflamația peretelui bronșic prin alterarea mecanismelor de epurare bronșică și/sau a celor de apărare antiinfecțioasă.

## ETIOLOGIE

În numeroase cazuri, cauza primară a bronșiectaziilor nu poate fi identificată (bronșiectazii aparent primitive sau idiopatice). Principalele cauze cunoscute ale bronșiectaziilor sunt redată în tabelul I.

TABELUL I

### Etiotogenia bronșiectaziilor

#### 1. Dobândite

- Postinfecțioase
  - Rujeolă, tuse convulsivă, gripă, infecții cu adenovirus (tip 7)
  - Pneumonii (*Klebsiella*, *S. aureus*)
  - Tuberculoză
- Obstrucție bronșică localizată:
  - Corpi străini
  - Tumori cu ocluzie bronșică

#### 2. Congenitale

- A. Primare, în cadrul unor anomalii de dezvoltare pulmonară:
  - Agenezia parțială lobară sau pulmonară
  - Sechestrația pulmonară
  - Traheobronhomegalia
  - Bronhomalacia
- B. Secundare (complicând evoluția unor deficiențe congenitale<sup>1</sup>):
  - Diskinezia ciliară
  - Mucoviscidoza (Fibroza chistică)

#### 3. Asociate cu dezordine imunologice

- Boli autoimune (colită ulcerativă, ciroză biliară primară, artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic ș.a.)
- Aspergiloză bronhopulmonară

<sup>1</sup> Defecte congenitale primar nebronșiectatice, dar favorizând în timp dezvoltarea bronșiectaziilor.

Majoritatea bronșiectaziilor se constituie în copilărie ca urmare a infecțiilor bronhopulmonare severe. Relativ rar ele sunt de origine congenitală, fie ca malformație anatomică primară (prezentă la naștere), fie sub forma altor *defecte congenitale* (anatomice, ultrastructurale, metabolice sau imunologice) ce favorizează în timp dezvoltarea bronșiectaziilor.

Se apreciază că, la aproape 70% din cazuri, bronșiectaziile au *origine primar infecțioasă*. La copii, infecțiile cel mai frecvent identificate în antecedentele bronșiectatice sunt: rujeola (pneumonia rujeolică, bronhopneumopatii post rujeolice de etiologie virală sau bacteriană), tusea convulsivă (complicată cu bronșită necrotică sau pneumonii secundare), tuberculoza de primoinfecție (cu componenta ganglio-bronșică), bronșitele și pneumoniile infecțioase comune cu evoluții prelungite sau repetate.

La adulți bronșiectaziile pot apărea în cursul și/sau după vindecarea pneumoniilor bacteriene necrotice cu *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *M. tuberculosis*, bacterii anaerobe ș.a., mai ales dacă acestea se însoțesc de distrugerii parenchimotoase întinse și mutilări cicatriceale bronhopulmonare.

Infecția intervine indirect și în cazul obstrucțiilor bronșice localizate determinate de corpi străini, tumori, compresii ganglionare, stenoze cicatriceale ș.a. Obstrucția bronșică cronică favorizează infecția retrostenotică cronică și distrugerea inflamatorie a peretelui bronșic, cu formarea bronșiectaziilor.

**Bronșiectaziile congenitale primare** sunt foarte rare. Se întâlnesc preponderent la copil, în cadrul unor anomalii de dezvoltare care afectează aparatul respirator.

În *agenzia parțială lobară sau pulmonară* ca și în *malformația chistic adenomatoasă congenitală a plămânului (plămânul polichistic)* sunt afectate (malformate) majoritatea ramificațiilor bronșice dintr-un lob sau plămân, cu absența teritoriilor alveolare subiacente, reflectând un viciu embriologic de asociere a componentelor endoblastică și mezoblastică a mugurilor pulmonari la nivelul unui lob sau plămân.

*Traheobronhomegalia (sindromul Mounier-Kuhn)* este caracterizată prin calibrul gigant al traheei și bronșilor centrale, asociat bronșiectaziilor în teritoriile subiacente.

*Bronhomalacia (sindromul Williams-Campbell)* este caracterizat de anomalii ale cartilagiilor bronșice la nivelul unora din ramificațiile bronșice de generația IV-VIII.

*Sechestrația pulmonară intralobară* este o anomalie de dezvoltare caracterizată prin existența unor teritorii cu structură malformată, conținând bronșii dilatate și deformate, izolate de restul parenchimului lobar și irigate de ramuri arteriale sistemice.

**Defectele congenitale ultrastructurale.** Sunt relativ numeroase, dar rare ca incidență.

*Sindromul diskineziei ciliare* are ca principal reprezentant („sindromul cililor imobili”) caracterizat prin anomalii structurale ereditare care afectează mobilitatea cililor epiteliilor respiratorii (și implicit capacitatea de protecție prin epurare la nivelul acestui aparat) și a flagelilor (coada spermatozoizilor), responsabilă de infertilitatea bărbatului prin imobilitatea spermatozoizilor.

Inițial identificat ca „sindrom Kartagener” care asocia *situs inversus total*, *bronșiectazii* și *sinuzită recurentă sau polipoza nazală*, a înglobat ulterior (după identificarea modificării caracteristice la nivelul cililor) și cazuri care nu respectau triada Kartagener.

Dintre defectele metabolice ereditare pot fi citate: *mucoviscidoza*, boală la care hipervâscozitatea mucusului bronșic și stagnarea lui în căile aeriene conduce invariabil la infecție bronșică cronică, generatoare de bronșiectazii și *deficitul de alfa-antitripsină* care, la o mică proporție de bolnavi (homozi-goți), se însoțește de bronșiectazii.

În sfârșit, **sindroamele imunodeficitare**, congenitale sau dobândite pe fond de predispoziție genetică (hipogamaglobulinemii globale sau selective,

disfuncții leucocitare ș.a.) favorizează infecțiile bronșice recurente și implicit dezvoltarea bronșiectaziilor.

Asocierea bronșiectaziilor cu unele boli autoimune (lupus eritematos, tiroidite, ciroză biliară ș.a.) a fost semnalată, dar patogeniza lor este încă insuficient studiată.

## MORFOPATOLOGIE

Morfopatologia bronșiectaziilor, studiată pe material necroptic și pe piese de exereză pulmonară chirurgicală, a relevat că, *sub aspect macroscopic* în toate formele de bronșiectazii, anomaliile de diametru (dilațiile) sunt prezente numai în diviziunile proximale, cu schelet cartilaginos, ale arborelui bronșic. Bronșiile sunt dilatate, deformate, cu perete îngroșat și secreții în lumen. Bronșiile dilatate se termină în fund de sac, ramificațiile lor distale fiind sediul unei bronșite obliterante. Suprafața mucoasei apare inflamată, ulcerată, uneori polipoidă. Parenchimul pulmonar peribronșiectatic prezintă frecvent condensări infiltrative, atelectatice sau fibrotice.

Cea mai utilizată clasificare morfologică a bronșiectaziilor (Reid, 1950) corelează datele morfopatologice cu cele bronhografice și individualizează: bronșiectazii cilindrice (tubulare, cu diametrul uniform lărgit), moniliforme (varicoase, în care zone cu dilatații sunt separate prin zone de strictură) și bronșiectazii ampulare, în care bronhiile afectate se termină în structuri balonizate, rotunde (chistice) sau ovalare (saculare). Aceste individualizări morforadiologice nu implică însă diferențe clinice, epidemiologice sau fiziopatologice, neavând decât o minimă valoare descriptivă.

Topografia bronșiectaziilor este preponderentă în teritoriile bazale și/dorsale, probabil datorită dificultăților de drenaj gravitațional în aceste zone. Dintre localizările lobare inferioare (bazale), afectarea bilaterală, unilateral stângă sau dreaptă au frecvențe egale. Aproximativ jumătate din bronșiectaziile lobului inferior se asociază cu bronșiectazii ale lingulei (în stânga) sau lobului mediu (în dreapta). Bronșiectaziile din lobul superior sunt localizate apico-dorsal și se întâlnesc secundar tuberculozei, fibrozei chistice sau aspergilozei bronhopulmonare alergice.

La *examenul microscopic* epiteliul bronșic reprezintă zone întinse de metaplazie malpighiană sau mucipară, ulcerare sau chiar denudare, care traduc sau rezultă din inflamația cronică. Corionul și submucoasa sunt îngroșate prin edem și infiltrație granulomatoasă, reprezentând uneori foliculi limfoizi („bronșiectazii foliculare”). Glandele bronșice sunt dilatate, abcedate sau atrofiate. Se observă distorsionarea sau distrugerea sistemului elastic și muscular, iar în formele avansate înlocuirea fibroasă a structurii peretelui.

În țesutul de granulație inflamator este prezentă o neovascularizație arterială bronșică, cu anastomoze arteriale bronhopulmonare largi la nivel precapilar, traducând zone cu flux sanguin crescut la presiuni de nivel sistemic (sunt stânga-dreapta).



## PATOGENEZĂ ȘI FIZIOPATOLOGIE

În mecanismul dilatării ireversibile a bronșiilor intervin:

- alterarea structurii peretelui bronșic secundară unui proces inflamator major, în cursul căruia elastaza din neutrofile, alături de variate citokine eliberate din macrofagele și limfocitele implicate în proces, conduc la distrugerea componentelor elastică și musculară a peretelui;

- tracțiunea exercitată de structurile pulmonare peribronșice, normale sau modificate de procese inflamatorii, atelectatice sau fibrotice.

Se poate lua în discuție, în cazul preponderenței declive a modificărilor, o presiune intraluminală exercitată gravitațional de masa secrețiilor stagnante acumulate.

În bronșiectaziile de alte cauze, inflamația de tip infecțios a peretelui bronșic cu acumulare de secreții este favorizată de:

- obstrucția bronșică focală care face inefficientă tusea ca mijloc de epurare bronșică (proces tumoral, corp străin, dop de mucus de tipul celui aspergilar, colabarea expiratorie a unui perete bronșic congenital distrofic);

- de alte dificultăți de epurare a secrețiilor induse prin diskinezia ciliară bronșică sau hipervâscozitatea mucusului sau

- defavorizarea expresă a proceselor infecțioase de cauze generale (sindroame imunodeficitare).

## TABLOU CLINIC

În absența infecției, bronșiectaziile pot rămâne timp îndelungat asimptomatice, sau să se manifeste numai prin mici hemoptizii. În cazul bronșiectaziilor declive, simptomatologia este dominată de apariția semnelor de supurație bronhopulmonară.

*Debutul clinic* este obișnuit insidios, în istoric identificându-se puseuri recidivante bronșitice sau pneumonice, inițial în sezoanele reci. Între puseurile infecțioase, bolnavul rămâne asimptomatic sau prezintă manifestări de bronșită cronică. Cu timpul, aceste puseuri devin mai trenante, iar semnele de supurație bronșică se accentuează.

*Puseul acut* are ca semn fundamental tusea cu expectorație abundentă, cu caracter mucopurulent stratificat, eventual fetidă. Sputa purulentă, stratificată este un semn evocator, nu patognomonic: se descrie un strat superior, apos, aerat, spumos; un strat mediu tulbure, muco-purulent și un strat decliv opac purulent. Deseori aspectul observat este al unei spute mucopurulente banale, de tip bronșitic, la care frapează doar volumul eliminat în 24 ore și persistența lui neobișnuită. În funcție de acest volum se identifică:

- bronșiectazii limitate, cu expectorarea în 24 ore a unui volum mai mic de 10 ml;

- bronșiectazii moderate, cu volum al expectorației între 10-150 ml/zi și

- bronșiectazii severe, cu expectorarea unui volum mai mare de 150 ml/zi.

Tusea este frecvent chintoasă, favorizată de unele poziții și mai intensă dimineața la sculare, când caracterul ei productiv se accentuează („*toaletă bronșică matinală*“).

Hemoptizia este un semn relativ comun: simple striatii sanguine ale sputei apar ca unică manifestare a bolii (*bronșiectazii uscate* preponderent în localizările de lob superior); hemoptizii patente, uneori masive (peste 250 ml/zi), ades întretesute cu bronhoreea purulentă, cu originea în artere bronșice sau anastomozele arteriale bronho-pulmonare (cu regim de presiune caracteristic circulației sistemice).

În contrast cu intensitatea supurației bronhice *simptomale generale* sunt discrete: temperatură normală sau subfebrilitate, astenie, inapetență, slăbire.

La *examenul fizic*, se înregistrează ronchusuri și raluri sibilante predominând topografic la nivelul zonelor de proiecție a dilatațiilor bronșice (bazal sau decliv).

În formele grave și cele inveterate, tusea și bronhoreea purulentă au caracter continuu, cu exacerbări periodice provocate de infecțiile respiratorii sau epidemice, de expunere intempestivă la frig sau umezeală etc. La astfel de forme se înregistrează dispneea și ocazional, cianoza, ca manifestări ale unei disfuncții ventilatorii cu componentă obstructivă, generată predominant de o bronșită cronică difuză asociată. Hipocratismul digital poate fi prezent la unul din cinci bolnavi, rareori în cadrul unui sindrom de osteoartropatie hipertrofiantă pneumonică Pierre-Marie.

## EXPLORARE PARACLINICĂ

Pe *radiografia toracică standard* anomaliile pot lipsi cu desăvârșire iar atunci când sunt identificate nu permit decât prezumția diagnostică, ele fiind mai ades identificate retrospectiv; următoarele aspecte sunt mai evocatoare de bronșiectazie:

- umbre liniare paralele în „linii de tramvai“ (bronșii cu pereți îngroșați);
- benzi opace groase, uneori ramificate în „degete de mânășă“ (bronșii pline cu secreții);
- clarități areolare („în rozetă“), mai ales posterobazale, evocând aspecte de „fagure de miere“;
- umbre inelare de dimensiuni mai dense, retractile ale lobului mediu sau lingulei ori paracardice („în echer“).

Anomaliile menționate se pot asocia în moduri variate.

*Bronhografia*, bazată pe instilarea unei substanțe (amestec radioopac) pe cateter sau endoscop, a fost metoda de elecție în diagnosticul de certitudine al bronșiectaziilor și continuă să joace rolul de etalon. Disconfortul, contraindicațiile legate de existența unui proces infecțios în fază acută, a unor disfuncții ventilatorii importante sau a riscului de reacție adversă la substanța de contrast sau disponibilitățile tehnice (materiale sau de personal calificat) justifică în prezent indicația acestor examinări exclusiv la cazurile care vor beneficia de o intervenție chirurgicală curativă.

Vizualizate prin tapetarea peretelui interior cu substanță de contrast, bronșiectaziile apar sub una sau mai multe din următoarele forme:

- dilatații cilindrice, cu calibru anormal de mare și absența îngustării prin ramificarea lor distală, terminate brusc („arbore desfrunzit”);
- dilatații moniliforme („în șirag de mătânii”) sau varicoase, terminate în fund de sac;
- dilatații saculare (ampulare), cu aspect de saci alungiți și
- dilatații chistice, rotunjite, cu perete subțire, de regulă multiple, cu sau fără nivele lichidiene (imagini de „cuiburi de rândunică” sau „ciorchine de strugure”).

Studiile bronhografice au evidențiat și dilatații bronșice reversibile, în pneumonii și atelectazii care se normalizează după clarificarea opacității parenchimatoase și dilatații difuze, discrete în bronșitele cronice. Ambele anomalii amintite nu aparțin grupului morfologic al bronșiectaziilor.

*Tomografia computerizată* evidențiază dilatațiile bronșice exclusiv în secțiune transversală, ceea ce îngreunează interpretarea imaginilor. Sensibilitatea și specificitatea metodei, din această cauză, sunt ceva mai reduse decât a bronhografiei. Fiind însă o metodă neinvazivă, total lipsită de riscuri și repetabilă, ea tinde să înlocuiască bronhografia, ale cărei indicații s-au restrâns considerabil.

*Scintigrafia radioizotopice* (de ventilație și perfuzie) pot orienta asupra extensiei procesului patologic, în special sub aspectul amputării patului capilar la nivelul zonelor bronșiectatice. Informațiile furnizate nu sunt încă foarte exacte.

*Bronhoscopia* (fibrobronhoscopia) nu contribuie direct la diagnostic dar identifică teritoriile afectate de inflamație și/sau supurație, obstrucțiile bronșice focale și sediul hemoptiziilor. Ea permite aspirarea secrețiilor pentru examenele de laborator.

*Examenul funcțional respirator.* Spirograma uzuală poate fi normală sau evidențiază disfuncții ventilatorii restrictive, obstructive sau mixte. Sindroamele obstructive sau mixte sunt frecvente la cazurile cronicizate, cu afectare inflamatorie difuză a sistemului bronșic; acestea realizează întreaga gamă de tablouri funcționale întâlnite în BPOC, inclusiv cel cu componentă bronhospastică reversibilă la inhalarea de beta-agoniști. În cazurile avansate, cu bronșiectazii bilaterale, extinse, se constată frecvent tulburări ale transferului gazos alveolocapilar și hipoxemie arterială. Hipoxemia arterială disproporționat de mică în raport cu severitatea tulburărilor ventilatorii, poate fi de fapt datorată șuntului sanguin bronhopulmonar realizat prin anastomozele arterio-arteriale dezvoltate la nivelul bronșiectaziilor (vezi „Morfopatologie”).

*Examen bacteriologic.* Bacteriile care supraînfecțează dilatațiile bronșice aparțin, de regulă, florei cavității orofaringiene. Pe primul plan se află *H. influenzae* și *Streptococcus pneumoniae*, frecvent izolați în puseele infecțio-supurative episodice ale bronșiectaticilor. De regulă, însă, sputa conține o floră mixtă grampozitivă și gramnegativă, reflectând selecția operată de trata-

mentele antibiotice aplicate anterior sau aflate în curs. Culturile efectuate din sputa spălată sau din aspiratul bronșic protejat pot evidenția: *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, streptococi beta-hemolitici, germeni din genurile *Klebsiella*, *Aerobacter* și *Proteus*, *E. coli* sau *Pseudomonas aeruginosa*, streptococi microaerofili, anaerobi din genurile *Bacteroides* și *Fusobacterium* și, ocazional, fungi.

În supurațiile bronșiectatice cronicizate, tratate în mediu de spital, flora sputei este dominată de enterobacterii și *Pseudomonas*. Supurațiile fetide cu germeni anaerobi sunt în prezent mult mai rare decât în perioada preantibiotică. Deși în bronșiectazii s-au înregistrat, cu o frecvență mai mare decât în bronhopneumonii și bronșite, titruri înalte ale anticorpilor antivirali, infecțiile virale sunt considerate drept simpli factori inductori ai suprainfecțiilor bacteriene.

## DIAGNOSTIC

- *Diagnosticul pozitiv* se bazează pe asocierea bronhoreei purulente cronice (persistentă sau frecvent recurentă), având caractere sugestive (abundentă, stratificată, eventual fetidă) cu date anamnestice și anomalii radiologice evocatoare.

În practică acest context este deseori suficient pentru a fundamenta un diagnostic de mare probabilitate și orienta tratamentul medical. Diagnosticul de certitudine este dat de examenul bronhografic sau computer tomografic.

- *Diagnosticul diferențial*. Bronșitele cronice au unele manifestări comune cu bronșiectaziile (recurența bronhoreei purulente, întărirea desenului bronhovascular pe radiografii și sindromul funcțional obstructiv). Lipsesc însă caracterele particulare ale sputei bronșiectatice, anomaliile radiografice foarte evocatoare și tabloul bronhografic sau computer tomografic de bronșiectazii patente.

Importanța sub aspect prognostic și terapeutic este diferențierea tipurilor etiologice ale bronșiectaziilor (diagnosticul etiologic).

Bronșiectaziile cu debut clinic la vârsta adultă sunt în mare parte primitive. Datele anamnestice sunt în aceste cazuri deseori lacunare și puțin concludente. Uneori se pot totuși obține informații care sugerează debutul lor în copilărie (forme complicate de rujeolă, primoinfecția tuberculoasă sau alte bronhopneumonii rămase prin gravitatea lor în memoria bolnavului) și latența clinică prelungită.

Natura secundară a acestei categorii de bronșiectazii este mai ușor de stabilit când ele succedă pneumoniilor necrotice ale adultului (bronșiectazii posttuberculoase sau urmând pneumoniilor cu anaerobi, stafilococi sau bacterii gramnegative). În asemenea cazuri anamneza este de regulă concludentă, iar tabloul radiologic arată sechele cicatriceale întinse.

*Bronșiectaziile secundare* obstrucțiilor bronșice focale (corpi străini, tumori ș.a.) apar de regulă într-un context radioclinic sugestiv, iar endoscopia bronșică identifică natura și sediul obstrucției bronșice.

În *bronșiectaziile primar-congenitale* asocierea altor malformații și incidența lor familială pot fi elemente utile de diagnostic.

*Sindromul diskineziei ciliare* este sugerat de sindromul Kastagenar complet sau incomplet, iar diagnosticul este elucidat de examenul ultra-microscopic al biopsiilor de mucoasă bronșică sau nazală, iar la bărbat de al spermei.

În *mucoviscidoza adultului* bronșiectaziile se dezvoltă în lobii superiori, iar în bronhoreea purulentă se izolează cvasiconstant bacili piocianici. Diagnosticul este confirmat prin determinarea concentrației NaCl în sudoare („testul sudorii”).

În *sindroamele imunodeficitare* diagnosticul este sugerat de repetiția la intervale scurte a infecției tractului respirator (otite, sinusite, pneumonii) a căror cauză de fond este clarificată de examenele imunologice.

*Bronșiectaziile aspergilare* se pot constitui la indivizi atopici, cu sau fără simptomatologie astmatică. Ele afectează bronșii proximale care se umplu cu mucus compact conținând eozinofile și uneori micelii aspergilare. Modificările inflamatorii ale peretelui bronșic pot conduce la formarea de bronșiectazii. Confirmarea diagnosticului o dau: eozinofilia sanguină importantă, testele intracutane pozitive, prezența anticorpilor specifici în sânge și eventual identificarea hifelor pe frotiurile din spută (vezi „Astmul bronșic”).

## EVOLUȚIE. COMPLICAȚII

Evoluția bronșiectaziilor depinde de etiopatogenia, topografia și extensia leziunilor, de natura infecției prezente și de tratamentul aplicat.

În absența tratamentului principalele modalități evolutive, cunoscute încă din era preantibiotică sunt: a) latența însoțită de stabilitate lezională; b) evoluția cronică ondulantă, cu alternanța puseelor de bronhoree purulentă cu remisii complete sau parțiale (bronhoree reziduală, stabilă, mucoidă sau purulentă) și c) evoluția cronic progresivă cu cronicizarea supurației (repetiția subintranță a exacerbărilor), declinul stării generale și al funcției respiratorii.

La ultimele două categorii de bolnavi, complicațiile erau în trecut frecvente și severe: hemoptizii, pneumonii recurente și abcese peribronșiectatice cu pioscleroză pulmonară, insuficiența respiratorie și cord pulmonar. Au fost citate drept posibile complicații și abcese cerebrale metastatice sau amiloidoza viscerală.

În prezent, în majoritatea cazurilor cu bronșiectazii pot fi recuperate prin măsuri terapeutice și profilactice adecvate. De la această regulă fac excepție situațiile cu leziuni extinse și/sau bilaterale, infecțiile cronicizate, rebele la tratament antibiotic și neabordabile chirurgical din cauza contraindicațiilor.

## TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Defectul anatomic fiind ireversibil, tratamentul este în primul rând simptomatic, urmărind suprimarea și prevenirea supurației bronșice și numai în cazuri selecționate este curativ, prin extirparea chirurgicală a focarelor lezionale.

**Tratamentul medical** are ca obiectiv distrugerea florei bacteriene pio-gene prin antibioterapie, evitarea stagnării secrețiilor prin drenaj postural și combaterea manifestărilor asociate (bronșită cronică obstructivă, insuficiență respiratorie etc.).

*Antibioterapia* are drept indicație majoră puseul acut de supurație bronșică sau agravarea bronhoreei purulente cronice.

Mai puțin sigură este utilitatea tratării supurațiilor stabile cu bronhoree cronică mucopurulentă sau purulentă. Se urmărește în aceste cazuri atenuarea inflamației cronice locale care poate agrava în timp distrugerile tisulare la nivelul peretelui bronșic. În practică însă rezultatele obținute sunt inconstante, deseori mediocre și mai ales efemere, astfel încât conduita trebuie stabilită de la caz la caz.

Nu au nevoie de tratament bolnavii cu producție cronică de spută mu-coidă.

TABELUL II

**Antibioterapia supurațiilor bronșiectatice  
(cazuri comune, cu pusee supurative episodice)**

<i>Antibiotice</i>	<i>Doză/zi</i>	<i>Cale</i>	<i>Prize/zi</i>	<i>Observații</i>
Aminopeniciline				
Amoxicilină	1,5	oral	2-3	Antibiotice „de primă intenție”. De preferat Amoxicilina Ampicilinei și Doxiciclina Tetraciclinei
Ampicilină	2 g	oral	2-3	
Tetraciline				
Tetracilină	2 g	oral	2-4	Durata tratamentului: 10-15 zile
Doxiciclina	200 mg	oral	1	
Cotrimoxazol	4-6 cp	oral	2-3	Neindicată: Eritromicina (rezistență frecventă a <i>H. influenzae</i> )
Cloramfenicol	1,5-2 g	oral	3-4	Antibiotice alternative în caz de eșec, alergii sau intoleranță la cele de mai sus
Tiamfenicol	1,5-2 g	oral	2-4	
Cefactor <sup>1</sup>	750 mg	oral	3	
Cefuroxim <sup>1</sup>	0,5-1 g	oral	2	
Augmentin <sup>®2</sup>	1,5 g	oral	2-3	

<sup>1</sup> Cefalosporine active asupra *H. influenzae*

<sup>2</sup> Amoxicilină + acid clavulanic

Antibioticele de elecție sunt cele active asupra speciilor bacteriene obiș-nuit implicate în supurațiile bronșiectatice și în primul rând asupra *H. influen-zae* și, mai puțin frecvent asupra speciilor de *S. pneumoniae*, în majoritate încă sensibile la ampicilină, tetraciline, cotrimoxazol și cloramfenicol. În consecință prima tentativă terapeutică trebuie făcută cu unul din aceste me-dicamente (tabelul II). Amoxicilina este în prezent preferată ampicilinei pe care o depășește ca resorbție digestivă, biodisponibilitate și penetranță în le-ziunile bronșiectatice. Ambele aminopeniciline au avantajul acțiunii bacteri-cide la dozele uzuale, doze care vor trebui însă crescute în bronșiectaziile cronizate (pătrunderea deficitară în leziunile remaniate inflamator sau fibros). Eșecurile, nu foarte frecvente, pot fi datorate tulpinilor de *H. influenzae* pro-

ducătoare de betalactamaze. Ca alternative pot fi utilizate doxicilina, cotrimoxazolul, cloramfenicolul sau, mai sigur, dar mai dezavantajos sub aspectul costului, o Cefalosporină „antihemofilă” (Cefaclor, Cefuroxim) sau Augmentin (Amoxicilină/Clavulanat).

O conduită mai diferențiată este necesară în cazurile la care cronicitatea bronhoreei purulente și frecvența acutizărilor supurative au impus cure de antibiotice repetate, grevate de eșecuri și/sau recăderi (risc de selecție a speciilor chimiorezistente). Și în aceste cazuri este indicată o încercare cu antibioticele cu spectru larg uzuale, crescând dozele în limitele permise de natura medicamentului și toleranța bolnavului. Eșecurile, mai frecvente impun examenul bacteriologic al sputei (cultură și antibiogramă) și adaptarea tratamentului la sensibilitatea germenilor. Cum însă examenul în cauză nu poate fi efectuat decât rareori în condiții tehnice corecte, este preferabil o conduită „empirică” vizând o acoperire largă a speciilor „neobișnuite” din sputa bronșiectatizilor (gramnegative, stafilococi, anaerobi). Dintre soluțiile disponibile pot fi citate: preparatele de Penicilină/inhibitori ai betalactamazelor, ca Augmentin sau Claventin, asociații de betalactamine cu aminoglicoside (ampicilină + gentamicină, amoxicilină + amikacin, sau cefalosporine + aminoglicoside), eventual suplimentate cu metronidazol (spută fetidă). De notat, că opțiunea terapeutică poate fi ajutată de examenul microscopic al sputei care furnizează o orientare utilă asupra morfologiei și tincorialității florei dominante din spută.

O ultimă categorie de bolnavi cuprinde cazurile grave, complicate, cu probleme de risc vital (puseuri supurative cu complicații pneumonice sau bronhopneumonice, insuficiență respiratorie, de compensare cardiacă etc.) la care este indicat să se recurgă de la început la antibioterapia de largă acoperire (tabelul III).

TABELUL III

**Antibioterapia supurațiilor bronșiectatice  
(cazuri cu floră restructurată prin cronicizare, tratamente repetate și mediu nosocomial)**

1. Tentativă de tratament ca în cazurile comune (tabelul II)
2. În caz de eșec, culturi și antibiograme cu antibioterapie „țintită” sau
3. Antibioterapie „de acoperire” cu:

- Peniciline/inhibitori ai betalactamazelor<sup>1</sup>
- Peniciline<sup>2</sup> ± Aminoglicozide<sup>3</sup>
- Cefalosporine<sup>4</sup> ± Aminoglicozide<sup>3</sup>
- Fluorochinolone<sup>5</sup> ± Aminoglicozide<sup>3</sup>

De asociat în caz de spută fetidă și Metronidazol

<sup>1</sup> Augmentin (Amoxicilină/Clavulanat), sau  
Claventin (Ticarcilină/Clavulanat)

<sup>2</sup> Amoxicilină sau Ampicilină, Carbenicilină, Ticarcilină, Azlocilină etc.

<sup>3</sup> Amikacină, Gentamicină, Tobramicină etc.

<sup>4</sup> Cefadroxil, Cefalotină, Cefuroxim, Cefamandol, Ceftazidim etc.

<sup>5</sup> Ciprofloxacina, Ofloxacina, Pefloxacina etc.

*Notă:* Asociațiile de betalactamine + aminoglicoside sunt sinergice (doze mai reduse ale ambelor componente).

Durata tratamentului este în mod obișnuit 10-15 zile, timp în care se poate obține dispariția bronhoreei purulente sau cel puțin „reversia” ei mucoidă. În cazurile mai complicate, când sunt necesare „comutări” ale schemelor aplicate, tratamentul se poate prelungi la 21-30 zile sau chiar mai mult.

*Drenajul postural* este singura tehnică de fizioterapie care s-a dovedit utilă în bronșiectaziile supurate, în special a celor foarte hipersecretate. Poziționarea bolnavului trebuie să direcționeze conductele bronșice în sensul gravitației, ceea ce reclamă o bună localizare a focarelor bronșiectatice, prin examen fizic, endoscopie bronșică și mijloace imagistice. Postura adecvată aduce secrețiile bronșice, după 10-15 minute de respirație adâncă, în căile respiratorii mari, de unde acestea pot fi ușor eliminate prin tuse. Percuția toracică poate ajuta mobilizarea secrețiilor. Motivația bolnavului de către medic are un rol important. În exacerbarile supurative, drenajul trebuie repetat de câteva ori pe zi până la eliminarea completă a secrețiilor stagnante. Drenajul este indicat la bolnavii care produc cel puțin 30 ml spută pe zi. El asigură o eliminare mult mai eficientă a secreției bronșice decât tusea spontană sau voluntară deoarece aceasta provoacă colapsul expirator al părților proximale ale bronșilor dilatate și implicit blocarea conținutului celor distale.

În cazurile *grave* și/sau *complicate* (vezi în text) este indicată trecerea *directă* la antibioterapie de „acoperire” preferându-se administrarea parenterală și dozele mari, în condiții de spitalizare.

**Alte tratamente medicale.** Bronhodilatatoarele beta-agoniste sunt indicate la cazurile prezentând sindroame funcționale bronhoobstructive, din care o parte sunt parțial reversibile. La aceeași categorie de cazuri, corticoterapia poate fi aplicată, cu titlul de încercare, după regulile acceptate în BPOC. În deficitul imune și metabolice sunt indicate tratamente substitutive (gama-globuline umane, antiproteaze ș.a.).

**Tratamentul chirurgical** are în prezent indicații mult mai limitate decât în anii de început ai antibioterapiei, deoarece mijloacele actuale de tratament medical și profilaxie antiinfecțioasă pot controla boala în majoritatea cazurilor.

Premisele obligatorii ale indicației chirurgicale sunt:

- a) diagnostic topografic exact stabilit prin bronhografie bilaterală;
- b) boală localizată, preferabil unilateral;
- c) plămân suficient pentru a asigura postoperator nevoile funcționale vitale;
- d) eșecul demonstrat al măsurilor medicale de a ține sub control boala cel puțin 12 luni;
- e) absența unui factor cauzal sistemic (deficit imun, mucoviscidoză, diskinezie ciliară ș.a.) care transformă bronșiectazia în „boală bronșiectaziantă” progresivă.

Proporția cazurilor care îndeplinesc condițiile de mai sus este relativ mică, restul fiind cazuri patent irecuperabile (contraindicații operatorii) sau cazuri cu indicație de tratament medical.



Intervențiile chirurgicale practicate sunt exerezele pulmonare parțiale (lobectomii, segmentectomii) sau, mai rar, totale (pneumonectomii). Rezultatele favorabile ating sau depășesc, în majoritatea statisticilor, 70-80%. Rezecții bilaterale, succesive sau chiar simultane, pot fi efectuate în unele cazuri cu bune rezultate. Ocazional rezecția este impusă de hemoptiziile repetate, rebele la tratamentul hemostatic.

**Profilaxie.** Importanța vaccinărilor profilactice la copil (rujeolă, pertussis, BCG) a fost subliniată mai sus. Sunt indicate de asemenea vaccinările antigripale la copii și la adult, precum și vaccinările polimicrobiene orale (Bronchowaxon) sau parenterală (Bronhodin). Chimiopprofilaxia cu antibiotice cu spectru larg administrate pe durata sezonului rece a dat rezultate controversate.

**Prognostic.** Mortalitatea raportată în era preantibiotică atingea în unele statistici 30-50% din cazurile urmărite 10 ani. Ea s-a redus în ultimele decenii la valori mult mai mici (10-20%), fapt atribuit progreselor tratamentului, în primul rând ale antibioterapiei, care a ameliorat nu numai prognosticul pe termen scurt al bolii dar și cel pe termen lung. Prognosticul este influențat favorabil de: caracterul unilateral și limitat al leziunilor, localizarea în lobii superiori (drenaj gravitațional), absența obstrucțiilor focale (corpi străini, tumori etc.), absența sindromului obstructiv de tip bronșitic și, mai ales, de măsurile terapeutice și profilactice aplicate. Rămân în prognostic mai rezervat cazurile cu defecte congenitale favorizând constituirea bronșiectaziilor, defecte persistente și greu sau imposibil de remediat (sindromul diskineziei ciliare, mucoviscidoza, deficitul imune ș.a.).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BONE R. – Bronchiectasis În „Cecil Textbook of Medicine” Wynegaard J.B. et al. (Eds) 19-th Edition Saunders, 1992.
- KANGE Y et al. – Bronchiectasis: comparison preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens, *Radiology*, 1995, 195, 649.
- Mc GUINNESS G. et al. – Bronchiectasis: CT evaluation, *Am.J.Roentgenol.*, 1993, 150-253.
- O’RIORDAN TH et al. – Bronchiectasis În „Textbook of pulmonary disease” 6th ed., Baum G.L. et al. (Eds), Lippincott-Raven, 1998.
- STENDFORD W. et al. – The diagnosis of bronchiectasis, *Clin.Chest Med.*, 1988, 9, 691.
- WEINBERGER E.E. – Bronchiectasis În „Harrison’s Principles of Internal Medicine” 14th ed: Fanci S.A. et al (Eds.), Mc Graw-Hill, 1998.



## CAPITOLUL VI

# ASTMUL BRONȘIC

Prof. Dr. L. GHERASIM, Dr. ROXANA DARABONT

Definiție .....	150	Electrocardiograma .....	177
Epidemiologie .....	150	Examenul secrețiilor bronșice ..	177
Etiologie .....	151	Biopsia bronșică bronhoscopică	177
Factori predispozanți. Atopia .....	152	Examenul ORL .....	177
Factorii declanșatori .....	153	Hemoleucograma .....	177
1. Alergenii .....	153	Activitatea cisteinleucotrienelor	178
2. Medicamentele și aditivi ali-		Starea de sensibilizare .....	178
mentari .....	154	Testele de provocare cu alergen	
3. Fumatul .....	155	specific .....	178
4. Poluarea atmosferică .....	155	Forme clinice particulare .....	178
5. Infecțiile respiratorii virale ..	155	1. Astmul de efort .....	178
Patogenie .....	156	2. Astmul indus de aspirină ....	179
Inflamația alergică .....	156	3. Astmul în sindromul Churg-	
Mecanismele neurale .....	162	Strauss .....	180
1. Sistemul colinergic .....	162	4. Aspergiloza bronhopulmonară	
2. Sistemul adrenergic .....	163	alergică .....	181
3. Sistemul non adrenergic non		Diagnosticul astmului bronșic .....	182
colinergic .....	164	Diagnosticul pozitiv .....	182
Hiperreactivitatea bronșică .....	165	Diagnosticul etiologic .....	183
Morfopatologie .....	167	Aprecierea severității astmului..	183
Macroscopic .....	167	Diagnostic diferențial .....	183
Studiul microscopic .....	167	Evoluție. Complicații .....	186
Funcția respiratorie în astmul bronșic	169	Tratament .....	187
Volumele și capacitățile pulmo-		I. Informarea și educația bolnavului	188
nare .....	169	II. Controlul mediului .....	189
Debitele expiratorii forțate și		III. Tratamentul farmacologic .....	189
debitale instantanee .....	169	Medicația .....	190
Ventilația pulmonară .....	169	A. Medicația bronhodilatatoare	190
Mecanica pulmonară .....	170	B. Medicația antiinflamatoare ..	194
Perfuzia pulmonară și difuziu-		C. Terapia alternativă .....	198
nea gazelor .....	170	Tactica tratamentului în AB. Te-	
Tablou clinic .....	170	rapia în trepte .....	201
1. Astmul cu accese intermitente	170	Tactica de tratament în condiții	
2. Astmul cronic .....	172	speciale .....	203
3. Astmul bronșic acut grav ....	172	IV. Tratamentul astmului acut grav	204
Explorarea paraclinică .....	174	V. Imunoterapia specifică cu aler-	
Explorarea funcțională respira-		geni .....	207
torie .....	175	Bibliografie selectivă .....	208
Examenul radiologic toracic ....	177		

## DEFINIȚIE

Astmul bronșic (AB) a fost mult timp definit după criterii clinice și/sau funcționale, elementele definitorii fiind variabilitatea obstrucției și starea de hiperreactivitate bronșică.

Examinarea bolnavilor astmatici prin bronhofibroscopie și efectuarea de examene histopatologice pe piese biopsice și din lichidul de lavaj bronho-alveolar (LBA) au evidențiat prezența unei inflamații bronșice cronice și caracterul ei specific, reprezentat de activitatea mastocitelor și eozinofilelor. De asemenea aceste investigații au permis realizarea de corelații între modificările anatomice și evoluția clinică a bolii. S-a constatat că inflamația bronșică este persistentă în AB atât în perioadele simptomatice, cât și în cele asimptomatice și că ea reprezintă substratul principal al hiperreactivității bronșice (HRB).

Aceste date au modificat concepția clasică asupra AB. Definiția „de lucru” a AB, stabilită de Expert Penel II (1997), sub auspiciile National Asthma Education and Prevention Program, inițiat de National Heart, Lung and Blood Institut este: *„Astmul este o boală inflamatorie cronică a căilor aeriene în care joacă un rol multe celule, în special mastocitele, eozinofilele, limfocitele T, macrofagele, PMN și celulele epiteliale. La persoanele susceptibile această inflamație produce episoade recurente de wheezing, dispnee, constricție toracică și tuse, mai ales noaptea și dimineața devreme. Aceste simptome sunt asociate cu obstrucție difuză dar variabilă a fluxului aerian, frecvent reversibilă spontan sau sub tratament. Inflamația produce o amplificare a hiperreactivității bronșice preexistente la o varietate de stimuli”*.

Practic această definiție reunește principalele criterii de identificare a AB: 1) criteriul clinic (episoade recurente de wheezing, dispnee și tuse, în special noaptea și/sau matinal); 2) criteriul funcțional care include obstrucția variabilă și starea de hiperreactivitate bronșică și 3) criteriul anatomo-patologic descris ca inflamație cronică, având ca particularitate prezența de mastocite și eozinofile.

## EPIDEMIOLOGIE

AB este o boală respiratorie frecventă în majoritatea țărilor dezvoltate. Lipsa unor criterii comune de definire și a unor metode standardizate de diagnostic a avut drept efect compararea cu dificultate a rezultatelor diverselor studii epidemiologice, cel puțin până la începutul acestui deceniu.

**Prevalența.** Există mari variații de prevalență în raport cu aria geografică și cu vârsta. Se detașează o tendință de creștere a prevalenței la copii și la adulți tineri, cel puțin în ultimele două decade, care reflectă în parte un fenomen obiectiv, dar semnifică și o modificare a criteriilor de recunoaștere a AB, care a generat o înrolare mai mare de cazuri. Global prevalența este de aproximativ 5-7% și este mai mare în mediul urban decât în mediul rural. Urbanizarea, acțiunea sinergică a poluării atmosferice sau fumului cu sensibilizarea alergică, par să se coreleze cu creșterea prevalenței,

cel puțin la unele populații. S-a remarcat de asemenea, o agregare a cazurilor de AB la categorii socio-economice defavorizate. Există o distribuție diferită pe sexe, cu frecvență mai mare la sexul masculin până la vârsta de 10 ani (raport 3/1), după care această diferență dispare.

**Incidența.** Datorită limitelor metodologice menționate incidența AB a fost și mai deficitar evaluată decât prevalența. Un studiu suedez, relativ recent publicat, a consemnat o valoare de 4‰ pe an, cu precizarea că acest rezultat nu poate fi generalizat sau extrapolat la alte regiuni.

**Mortalitatea.** Cele mai numeroase date sunt furnizate de cercetările efectuate în țări dezvoltate. În anii 1960-1970 s-a înregistrat o creștere a mortalității care a fost atribuită medicației bronhodilatatoare. În prezent se consideră că mortalitatea crescută din acea perioadă nu se explică doar prin efectele secundare ale bronhodilatatoarelor, apreciindu-se mai importantă absența asocierii lor cu tratament antiinflamator, mai exact incapacitatea lor de a controla evoluția formelor grave. Rata mortalității prin AB este în medie, 2-4‰ pe an, ceea ce reprezintă o proporție semnificativă pentru o afecțiune considerată anterior ușoară și nefatală.

**Morbiditatea.** Datele din studii australiene, caracterizate de o prevalență foarte mare a bolii, apreciază că formele medii și severe reprezintă 4% din ansamblul cazurilor de AB. Formele severe și spitalizările au crescut la copii în multe statistici din ultimii ani.

**Evoluția naturală.** Debutul AB este posibil la orice vârstă, dar jumătate din cazuri apar înaintea vârstei de 10 ani și încă o treime înainte de 40 ani. Cel mai important factor de risc la copii este atopia și cea mai frecventă sensibilizare se realizează la acarieni. În pofida unor aprecieri conform cărora există o mare proporție de copii la care boala dispare la pubertate, studii longitudinale au arătat că 30-50% din copii astmatici devin asimptomatici la pubertate, dar la mulți dintre ei boala redevine manifestă la vârsta adultă. Chiar dacă astmul „dispare” clinic la copii, funcția pulmonară rămâne frecvent modificată, ca și hiperreactivitatea bronșică. La adult, evoluția naturală a AB este relativ puțin cunoscută. Nu se știe care este fracțiunea din persoanele astmatice care progresează spre astm cu obstrucție cronică și dacă progresia poate fi modificată semnificativ prin tratament. Se pare că astmul cu debut după 50 ani se asociază cu o scădere mai mare a funcției respiratorii decât astmul cu debut la vârstă tânără.

## ETIOLOGIE

AB este o boală cu etiopatogenie în curs de elucidare.

Apariția astmului bronșic este condiționată de *factori predispozanți*, care conferă susceptibilitatea la boală, de *factori declanșatori*, în prezența cărora boala poate deveni manifestă și de *triggeri ai exacerbarilor*. Alți autori împart factorii de risc implicați în dezvoltarea AB în: factori predispozanți (atopia, sexul, vârsta), factori de risc cauzali (sensibilizează căile aeriene și deter-

mină debutul astmului) și factori contributori (care măresc probabilitatea dezvoltării astmului după expunerea la un factor cauzal).

Efectele acestor factori se concretizează prin inducerea și accentuarea inflamației bronșice și prin modelarea HRB (vezi fig. 1).

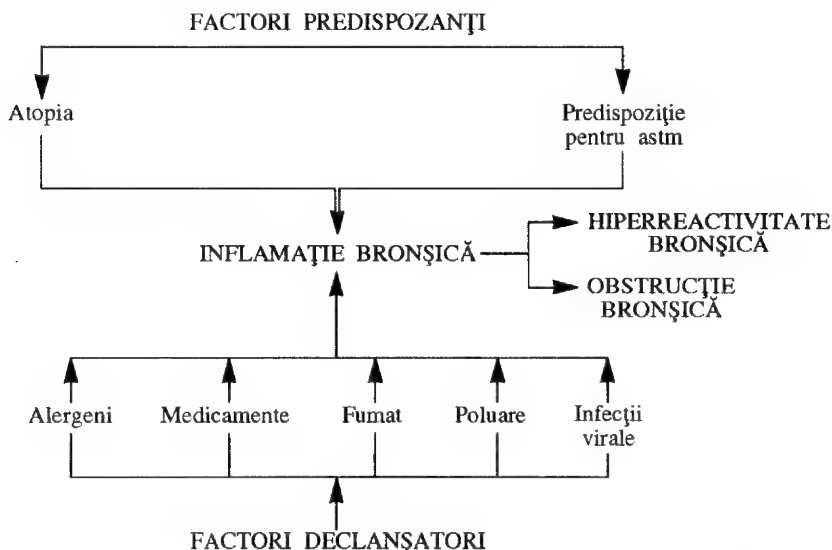


Fig. 1. Interacțiunea dintre factorii predispozanți și principalii factori declanșatori care contribuie la producerea inflamației în astmul bronșic.

### FACTORI PREDISPOZANȚI. ATOPIA

Prin atopie se înțelege capacitatea organismului de a răspunde prin sinteza crescută de IgE totale și/sau IgE specifice (evidențiabile în ser sau prin reacții cutanate de tip imediat) față de structuri antigenice din mediu.

Studii largi populaționale au dovedit că alergia este cel mai puternic factor predispozant identificat în AB. Majoritatea copiilor (90%) și a adulților astmatici – cu excepția celor la care astmul a debutat tardiv – sunt atopici. Prevalența astmului crește concordant cu nivelul seric de IgE specifice, și invers la nivele scăzute de IgE prevalența astmului este scăzută. În populația generală terenul atopic are o prevalență foarte mare (aprox. 30-50%, în funcție de regiune), pe când prevalența astmului este mult mai mică (5-7%). Datele semnalate, după care numai 1 din 6 persoane atopice dezvoltă AB, au condus la ideea că trebuie să existe și o predispoziție suplimentară pentru AB, în afară de atopie.

Sunt multe argumente în favoarea unei *condiționări genetice a atopiei*. În primul rând observațiile privind agregarea familială și riscul de boală pentru descendenți la astmaticii atopici. Probabilitatea ca părinți astmatici non-atopici să aibă un copil cu astm nu este diferită de cea din populația gene-

rală, în schimb riscul unor părinți astmatici atopici de a avea un copil cu AB este de 2-3 ori mai mare decât în restul populației. Simpla identificare a hiperreactivității bronșice la părinți atopici mărește frecvența de identificare a AB la descendenți. Recent s-a descris și o predispoziție pentru AB la copii cu părinți atopici care au avut eczemă.

Modul de transmitere a terenului atopic este controversat. Cooksan și colab. au descris un model autozomal dominant corelat cu o genă de pe cromozomul 11 care nu a putut fi confirmat de studii ulterioare.

O serie de cercetări au atras atenția asupra unui locus, mai precis asupra unei regiuni extinse de pe cromozomul 5q care conține un număr de gene codante pentru interleukine și factori de creștere. Ulterior s-a demonstrat un linkage între markeri ai cromozomului 5 cu o genă care controlează nivelul de IgE totale. A fost invocată gena pentru IL<sub>4</sub>. Descoperindu-se un linkage și între HRB și 5q s-a presupus că o genă care reglează HRB se află lângă un locus care dirijează sinteza de IgE, ambele situate pe cromozomul 5q.

## FACTORII DECLANȘATORI

### 1. Alergenii

Reprezintă cei mai importanți factori declanșatori ai AB. Odată ce un individ se sensibilizează la un alergen se dezvoltă inflamația alergică la nivelul bronhiilor și apar exacerbări ale astmului la contactele ulterioare cu același alergen, în funcție de intensitatea și durata expunerii. Există posibilitatea unei sensibilizări la mai mulți alergeni la aceeași persoană.

Expunerea prelungită la un alergen poate contribui chiar la inducerea atopiei. În studii populaționale s-au identificat corelații între prevalența AB și durata contactului cu alergenul. Riscul sensibilizării este maxim în primul an de viață.

*Alergenii de interior.* Dezvoltarea și răspândirea lor este favorizată în mare măsură de condițiile de locuit (mediu încălzit și umidificat, locuințe decorate cu țesături – covoare, draperii, huse etc.). Cei mai importanți alergeni domestici se concentrează în praful de casă și sunt reprezentați de *acarieni*. Aceștia sunt paraziți microscopici, structurile antigenice provenind din secreții sau excreții cantonate la suprafața corpului lor. Mediul optim de creștere este la 22-26°C și cu umiditate de 55%. În structura antigenelor au fost identificate cisteinproteaze, proteaze serice și amilaze.

Principalele tipuri de acarieni sunt cei piroglifizi: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceros* și *Euroglyphus mainei*. O concentrație de peste 2 μg/g a celui mai comun epitop (Der p I) reprezintă un factor de risc important pentru o sensibilizare specifică.

Expunerea cvasipermanentă la acest alergen generează o sensibilizare de tip peren (fără ritmare sezonieră). Uneori ameliorarea după părăsirea mediului domestic uzual și agravarea la revenirea în acest mediu reprezintă o sugestie pentru verificarea alergiei la acarian.

O altă categorie de alergeni de interior o pot constitui *alergenii de origine animală*, mai frecvent proveniți de la pisici, mai rar de la câini, rozătoare sau alte specii. Principalul alergen pentru sensibilizarea la pisică este Fed d I, găsit în păr, salivă și secreții sebacee. Alergenul este persistent și activ în concentrații mici, găsite în locuințele care au pisici.

În interiorul locuințelor umede și întunecoase, slab ventilate, se creează condiții pentru apariția *mucegaiurilor*. Concentrația lor este greu de evaluat. Structurile antigenice sunt insuficient tipizate deoarece suferă mutații frecvente. Sensibilizarea la mucegaiuri este importantă în patogenia AB. Fungii cresc ușor în sistemele moderne de condiționare a aerului (încălzire, răcire, umidifiere) și reprezintă un risc semnificativ pentru declanșarea crizelor astmatice. Prezența reacției atopice la *Alternaria* s-a corelat cu riscul de deces prin AB la evaluări efectuate în SUA. Alți fungi de interior frecvent identificați sunt: *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium* și *Candida*.

*Alergenii de exterior*. Cea mai importantă sursă de alergeni în mediul exterior o reprezintă polenurile și fungii.

*Sensibilizarea la polen* se manifestă de elecție prin rino-conjunctivită. AB care se poate asocia în acest caz are ritmare sezonieră. Alergenele polenice diferă esențial de la o regiune geografică la alta, precum și în raport cu sezonul (predomină primăvara), în cadrul aceleiași regiuni. Există o mare varietate de polenuri în raport cu tipul de plantă (graminee, compozee, polenuri de fân și de iarbă etc.) și cu tipul entomofil (polenuri vehiculate de insecte) sau anemofil (polenuri transportate de vânt) ale polenizării. Polenurile au antigene solubile la suprafața lor, acestea constituind factorul sensibilizant. Ar exista de asemenea o reactivitate încrucișată între polenuri de la diferite plante.

Dintre fungi, *Alternaria* și *Cladosporium* (care se găsesc și în interiorul locuințelor) sunt singurii care au fost stabiliți ca factori de risc pentru AB. Ei au o evoluție sezonieră în zonele temperate, în sezon de vară, dar mai ales toamna.

*Alergenii profesionali*. Sensibilizarea la factori din mediul de lucru ar constitui singura cauză clară de AB la adult. AB profesional face obiectul de studiu al medicinei muncii și nu este detaliat în acest capitol.

Alergenii profesionali se clasifică în agenți cu greutate moleculară mare care induc sensibilizare prin aceleași mecanisme cu alergenii de mediu și agenți cu greutate moleculară mică, al căror mecanism de acțiune este neclar.

Exemple de alergeni profesionali sunt: structuri proteice din ou sau crustacee și enzime pancreatice în industria alimentară, acarieni de depozit în agricultură, enzime ale *Bacillus subtilis* în industria detergenților, bumbacul în industria textilă, persulfatul în industria cosmetică, izocianati în industria chimică etc. AB profesional apare, de obicei, după expunere prelungită și persistă mult timp de la sistarea acesteia.

## 2. Medicamentele și aditivii alimentari

La aproximativ 4-28% din adulți cu AB (în funcție de metodologia de diagnostic) *aspirina* și alte *antiinflamatoare nesteroidiene* (AINS) induc exa-



cerbări, dar, în același timp, modulează și substratul patogenetic al bolii. Odată instalată intoleranța la AINS ea persistă toată viața (vezi „Astmul la aspirină”). Rolul altor alergeni medicamentoși în producerea crizelor de AB (penicilină, cefalosporine, sulfamide, pulbere de retrohipofiză etc.) pare a fi, în prezent, minor. Unele alimente ca laptele (la copil), ouăle, peștele, crustaceele, fructele, arahidele etc. pot declanșa accese de astm. Sensibilizarea se produce ca rezultat al pinocitozei moleculelor de proteine antigenice de către celulele mucoasei intestinale și inducerea unui răspuns imun de tip IgE. Aditivii alimentari (salicilați, conservanți, coloranți sau glutamatul de sodiu) pot declanșa de asemenea crize de bronhospasm, probabil printr-un mecanism nealergic. Rolul lor în inducerea AB este însă controversat.

### 3. Fumatul

Fumatul activ crește riscul de apariție a AB ocupațional la muncitorii expuși la unii agenți nocivi (ex. anhidride acide). Totuși nu s-a dovedit că fumatul activ reprezintă un factor de risc pentru astm în general. În schimb fumatul pasiv ar contribui substanțial la dezvoltarea AB la copii, în special la cei expuși în primii doi ani de viață și la cei la care mama este fumătoare.

### 4. Poluarea atmosferică

Deși se știe că factorii genetici au o importanță majoră în dezvoltarea atopiei și probabil și a astmului, multitudinea de date care reflectă creșterea prevalenței AB în zone intens poluate (mediu urban, țări în curs de dezvoltare) evidențiază aportul factorilor de mediu la patogenia acestei boli. Concentrația de alergeni, penetranța lor la nivelul mucoasei bronșice și chiar răspunsul de tip atopic ar fi influențate de poluare, cu precădere de agenți de tipul dioxidului de sulf, ozonului și oxizilor nitrici. Dioxidul de sulf ( $\text{SO}_2$ ), poate produce, la concentrații întâlnite și în mediul industrial, chiar la persoane normale, o bronhoconstricție care nu are semnificație clinică. La persoane cu astm, bronhoconstricția manifestă clinic se produce relativ imediat, chiar la concentrații care se găsesc în mediul poluant urban. Efectul  $\text{SO}_2$  este potențat de efort, când crește ventilația.

Poluanții, în concentrații din ce în ce mai mari în mediul urban din țările în care protecția mediului nu este prioritară, ar leza epiteliul respirator și ar permite astfel altor antigeni să intre în plămân.

Expunerea acută la gaze iritante și la concentrații mari poate induce o hiperreactivitate a căilor aeriene, denumită „sindrom de disfuncție reactivă a căilor aeriene”. Sindromul are multe caracteristici clinice și fiziologice asemănătoare cu astmul, dar se deosebește prin factorul cauzal (evident) și prin aspectul morfologic (creșterea celulelor mononucleare în mucoasă, fibroză subepitelială, dar nu creșterea numărului de eozinofile și mastocite).

### 5. Infecțiile respiratorii virale

Nu există argumente conform cărora să se poată afirma că infecțiile respiratorii virale reprezintă factori cauzatori de astm bronșic, nici la adulți și nici la copii. Acestea constituie cert condiții de agravare a bolii, contribuind la intensificarea inflamației bronșice. O serie de studii au semnalat o

asociere între producerea infecțiilor virale în prima copilărie și dezvoltarea ulterioară a stării de HRB sau chiar a bolii astmatice. În prezent infecțiile virale sunt factori unanim recunoscuți în declanșarea exacerbărilor din astm.

La adultul astmatic infecțiile virale se produc frecvent cu rhinovirus și cu virus gripal. Bolnavii cu AB ar fi predispuși la infecții virale. Această presupunere a fost încurajată de depistarea unui receptor specific de la suprafața rhinovirusurilor pentru ICAM-1, moleculă care se exprimă în mucoasa bronșică în cursul inflamației astmatice.

Probabilitatea ca infecția virală să agraveze boala astmatică este mai mare în infecțiile simptomatice, clinic manifeste cu câteva zile înaintea exacerbărilor.

Au fost formulate mai multe ipoteze prin care infecțiile virale ar contribui la agravarea inflamației și la bronhospasm: amplificarea funcției inflamatorii a limfocitelor, inducerea deficitului de endopeptidază, dereglarea sistemului nervos autonom etc.

Infecțiile respiratorii virale pot fi urmate, la aproximativ 10% din persoanele sănătoase, fără astm, de o disfuncție a căilor aeriene mici, cu HRB tranzitorie, care se poate întinde pe câteva săptămâni. Durata HRB tranzitorii poate fi corelată cu timpul necesar epiteliului bronșic de a se regenera după inflamația inițială.

## PATOGENIE

Inflamația bronșică este principalul substrat patogenetic al bolii astmatice, având drept componentă specifică prezența și activitatea mastocitelor și eozinofilelor în peretele bronșic. Ea poate fi identificată și în etapele subclinice de evoluție a bolii. Deși hiperreactivitatea bronșică nu este în totalitate condiționată de inflamația bronșică, există o corelație puternică între intensitatea hiperreactivității și amplitudinea fenomenului inflamator în astm.

Din punct de vedere patogenetic AB se clasifică în *astm bronșic alergic (mediat imun)* și în *astm bronșic non-alergic (idiosincrazic)*, ponderea primului tip fiind de 55% din totalul de cazuri, cu o valoare mai mare la copii.

Datele de care dispunem în prezent permit configurarea unui model de producere a inflamației alergice, în timp ce AB non-alergic rămâne cu patogenie neelucidată.

## INFLAMAȚIA ALERGICĂ

La persoanele susceptibile genetic (teren atopic) *sensibilizarea primară* se face în căile respiratorii de către alergenii care sunt preluați de celulele prezentatoare de antigen, numite celule dendritice (CD). Aceste celule, situate în epiteliul și în submucoasa bronșică, se identifică printr-un marker specific: CD 1a<sup>+</sup>. Antigenul procesat este exprimat la suprafața celei dendritice împreună cu o moleculă de clasă II HLA în vederea recunoașterii de către LTh. De regulă acest fenomen se petrece în stațiile ganglionare re-

gionale. În astmul bronșic, în mod cu totul particular, se activează și se selecționează în bronhii o subpopulație de LTh-LTh2 – caracterizate prin profilul lor specific de mediatori – în mare parte citokine codificate de gene situate pe cromozomul 5: IL<sub>13</sub>, IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub>, IL<sub>3</sub>, IL<sub>9</sub>, GM-CSF (IL = interleukină, GM-CSF = *granulocytes-macrophage colony stimulating factor*). Efectele lor explică aspecte substanțiale ale inflamației alergice (fig. 2). Prin IL<sub>3</sub> sunt stimulate mastocitele, prin IL<sub>5</sub> și prin GM-CSF se recrutează și se activează eozinofilele, prin IL<sub>4</sub> se produce switch-ul către sinteza de IgE în limfocitul B. Cooperarea LTh2 cu L<sub>B</sub> se realizează prin interleukinele IL<sub>4</sub> și IL<sub>13</sub>, dar și printr-o interacțiune directă de receptori: CD40L-exteriorizat de LTh2 stimulat – cu CD40 de pe L<sub>B</sub> (fig. 3). IgE sunt citofile și se atașează la suprafața mastocitelor și bazofilelor, pe receptori de mare afinitate (FcERI) și la suprafața macrofagelor, eozinofilelor și plachetelor, prin receptori cu afinitate redusă pentru IgE (FcERII).

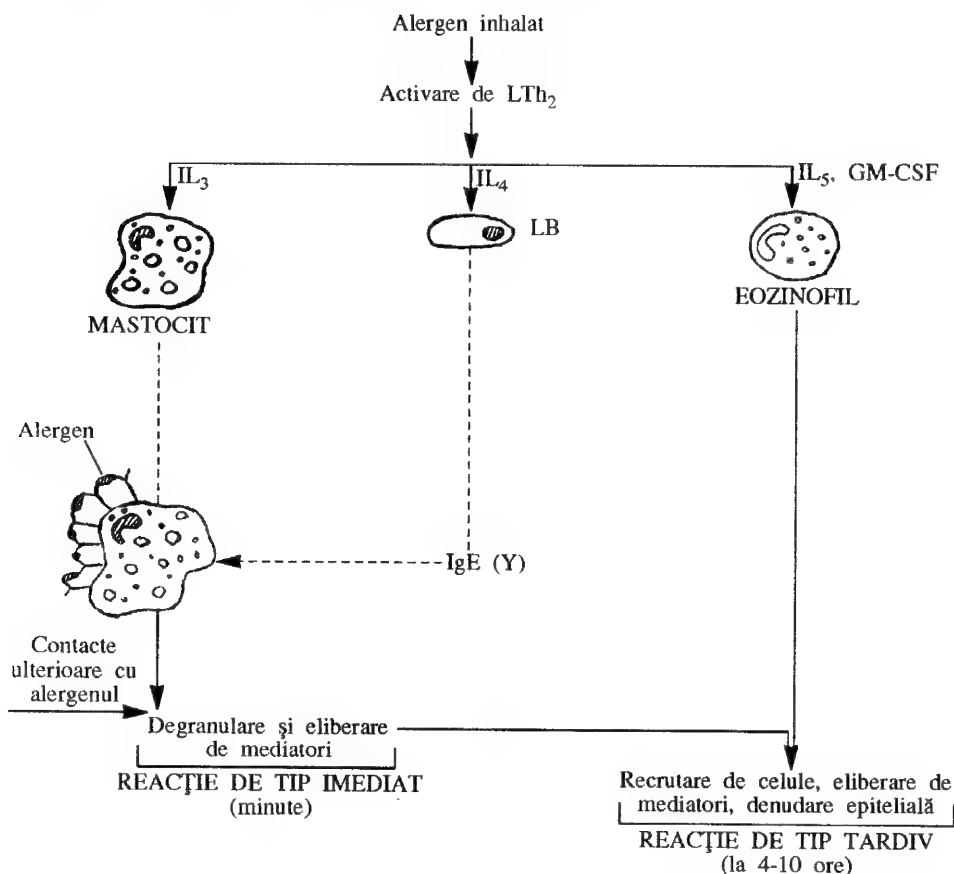


Fig. 2. – Modelul inflamației alergice

Legenda: LTh<sub>2</sub> = limfocit T helper 2, IL = interleukină,  
GM-CSF = Granulocyte-macrophage colony stimulating factor.

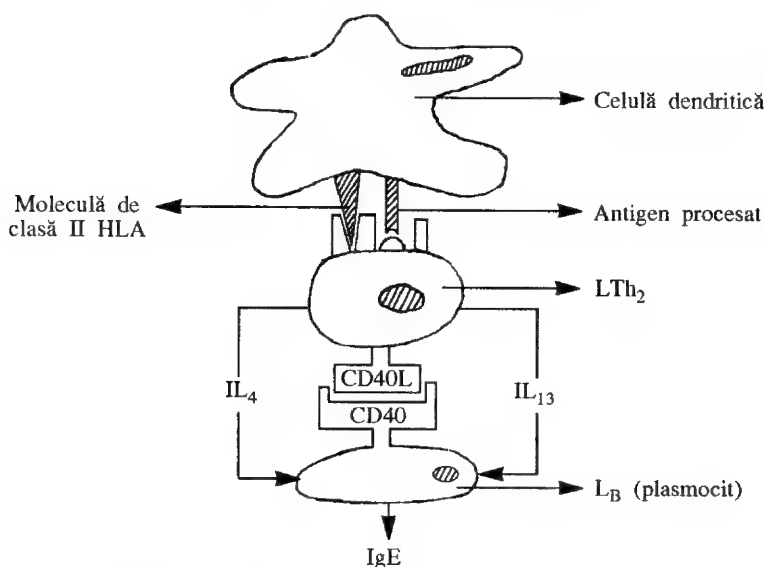


Fig. 3. – Interacțiunea dintre celula dendritică, LTh<sub>2</sub> și L<sub>B</sub> prin care se orientează sinteza de IgE.

La contactele ulterioare cu alergenul acesta se plasează la capătul liber al IgE, în special la suprafața mastocitelor, inducând degranularea lor cu eliberare de mediatorii preformați în granulele citoplasmatiche (histamina, bradikina, ECF – factorul chemotactic pentru eozinofil etc.) și mediatori constituiți pe loc, dintre care cei mai importanți sunt metaboliții acidului arahidonic proveniți pe calea ciclooxygenazei: PGD<sub>2</sub> cu intens efect bronhoconstrictor, mult mai puternic decât al histaminei, PGF<sub>2</sub> și TxA<sub>2</sub> (tabelul I). Se amorsează totodată sinteza de citokine: IL<sub>4</sub> amplifică producția de IgE, iar IL<sub>5</sub> promovează eozinofilia. Aceste reacții apar în câteva minute de la contactul cu alergenul și durează aproximativ 30 minute, conducând la bronhoconstricție prin histamină, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> și TxA<sub>2</sub>, edem de mucoasă prin histamină și kinine și la stimularea secreției bronșice, în principal prin histamină, în cadrul *reacției alergice de tip imediat* (tabelul II). Creșterea permeabilității capilare, prin care se produce edemul de mucoasă, favorizează și trecerea din lumenul vascular a multor celule pentru care se lansează stimuli chemotactici (eozinofile, trombocite, neutrofile). La acest proces vor contribui activ moleculele de adeziune.

După aproximativ 4-10 ore se produce *reacția de tip tardiv*, cu apariția unui infiltrat inflamator important în submucoasă, ca urmare a recrutării de celule din torentul circulator, celula centrală în acest proces fiind eozinofilul. Acesta eliberează mediatorii preformați (ECP-proteina cationică a eozinofilului, MBP – proteina bazică majoră, EPO – peroxidaza eozinofilului), mediatori lipidici – în această etapă sintetizându-se în mod preferențial cis-

TABELUL I

## Principalii mediatori mastocitari și funcțiile lor

<i>Mediatori</i>	<i>Funcții</i>
<i>Mediatori preformați</i>	
Histamina	Contracție mușchi neted bronșic Creșterea permeabilității vasculare, vasodilație Creșterea secreției de mucus Chemotaxis pentru leucocite, producere de prostaglandine, stimulare receptori iritanți
Adenosină	Creșterea eliberării de mediatori mastocitari; bronhoconstricție
ECF-A	Chemotaxis pentru eozinofile
NCF	Chemotaxis pentru neutrofile
Enzime: tryptase, chymase	Inflamație Activarea complement și kinine
Proteoglicani	Îngroșarea membranelor bazale Anticoagulare
<i>Mediatori neoformați</i>	
Prostaglandine (PGD <sub>2</sub> )	Vasodilație, creșterea permeabilității vasculare, bronhoconstricție
Leucotriene	Prelungirea contracției mușchi neted; creșterea permeabilității vasculare; vasodilație; creșterea producției de mucus
LTC <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>	Chemotaxis pentru neutrofile
LTB <sub>4</sub>	Infiltrat celular; secreție de mucus
HETE	Activarea plachetelor și agregare (eliberare de TxA <sub>2</sub> , serotonină)
PAF	Vasopermeabilitate; secreție de mucus, bronhoconstricție, chemotaxis pentru eozinofile și neutrofile, inclusiv activare
Metaboliți de oxigen	Citotoxicitate, descumare

teinleucotriene și PAF (factor activator plachetar), radicali liberi derivați din oxigen (RLDO) și citokine (IL<sub>3</sub>, IL<sub>5</sub>, GM-CSF) (tabelul III).

TABELUL II

## Principalele efecte ale mastocitelor și eozinofilelor

	<i>Bronhoconstricție</i>	<i>Edem</i>	<i>Secreție bronșică</i>	<i>Interacțiuni celulare</i>	<i>Alte acțiuni</i>
MASTOCIT	Histamina PGD <sub>2</sub> , PGF <sub>2</sub> , TxA <sub>2</sub>	Histamină, Kinine	Histamina	Stimulare de L <sub>B</sub> prin IL <sub>4</sub> , chemotaxie de eozinofile (ECF) și de neutrofile (NCF)	Triptaza și chimaza stimulează sist, complement și kininele
EZOZINOFIL	LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub> și PAF	LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub> și PAF	LTD <sub>4</sub> , PAF	Mastocite-IL <sub>3</sub> Fibroblaști-ECP	Distrugere de epitelii bronșic; MBP și RLDO

*Legenda:* PG = prostaglandină; Tx = tromboxan; LT = leucotrienă; PAF = factor activator plachetar; ECF = factor chemotactic pentru eozinofile; NCF = factor chemotactic pentru neutrofile; ECP = proteina cationică a eozinofilului; MBP = proteina bazică majoră; RLDO = radicali liberi derivați din oxigen; IL = interleukină.

TABELUL III

## Principalele componente ale eozinofilelor și funcțiilor lor

<i>Component</i>	<i>Funcție majoră</i>
<i>Componente granulare</i>	
- Proteina cationică eozinofilică (ECP)	Citotoxică, neurotoxică, degranulează mastocite și eozinofile
- Proteina bazică majoră (MBP)	Citotoxică
- Peroxidaza eozinofilică	Activitate specifică
	Inactivează LTC <sub>4</sub>
	Citotoxic
- Arylsulfataza B	Necunoscută
<i>Componentă membranară</i>	
- Proteina Charcot-Leyden	Activitate lisofosfolipazică
<i>Componente formate după activare</i>	
- LTC <sub>4</sub>	Contracție mușchi neted bronșic
- PAF	Idem + chemotactic pentru eozinofile
- Radicali de oxigen	Citotoxic
	Creșterea permeabilității vasculare

În urmă cu 20 de ani a fost elucidată structura chimică a substanței cunoscută sub numele de SRS-A (*slow reacting substance of anaphylaxis*) care era intens studiată datorită efectelor sale bronhoconstrictoare, izolându-se trei molecule – LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> și LTE<sub>4</sub>. Ele au fost grupate sub numele de cisteinleucotriene (datorită prezenței comune de cisteină în molecula lor). Cu ajutorul lor s-a identificat și calea 5-lipooxigenazică de metabolizare a acidului arahidonic și puternica ei implicare în patogenia astmului bronșic (fig. 4). Cisteinleucotrienele își exercită efectele biologice prin două tipuri de receptori. Prin CysLT1 induc bronhoconstricție, creșterea permeabilității vasculare și chemotaxie, în special pentru eozinofile. Efectele produse prin CysLT2 nu sunt încă clar definite, contribuind mai ales la constricția musculaturii netede vasculare pulmonare. Cisteinleucotrienele sunt considerate mediatorii principali ai reacției de tip tardiv, contribuind la bronhoconstricție (LTC<sub>4</sub> are un efect de 1000 de ori mai intens decât al histaminei), la apariția edemului și la stimularea secreției bronșice alături de PAF, precum și la creșterea aportului de eozinofile în submucoasă.

În afară de activitatea eozinofilelor trebuie remarcat și aportul celulelor epiteliale, al macrofagelor, trombocitelor, celulelor endoteliale și, parțial, al neutrofilelor la procesul inflamator din această etapă, care are tendință de perpetuare și constituie suportul principal al hiperreactivității bronșice în astm.

De subliniat însă drept particulare pentru reacția tardivă, efectele citotoxice asupra epitelului bronșic, mediate mai ales de MBP și de RLDO, care favorizează penetrarea alergenilor și stimularea terminațiilor nervoase libere de către o varietate de stimuli precum și stimularea miofibroblastelor,

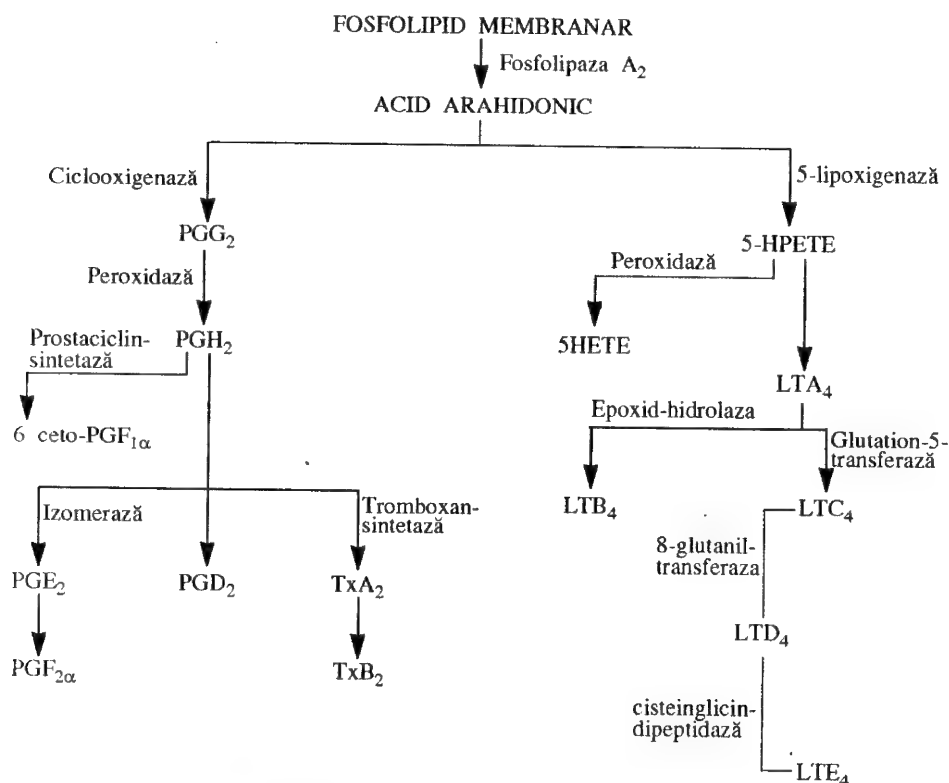


Fig. 4. - Mediatorii rezultați din metabolizarea acidului arahidonic.

Legenda: PG = prostaglandină; Tx = tromboxan; HPETE = hidroperoxieicosatetraenat;  
HETE = hidroxeicosatetraenat; LT = leucotrienă.

cu sinteză secundară de fibronectină și de collagen care se depun subepitelial și contribuie la procesul de remodelare bronșică.

În ultimii ani s-a studiat și *participarea moleculelor de adeziune* la fenomenul inflamator din astm, intervenția lor asigurând recrutarea celulelor din circulația sanguină. Exprimarea lor este amplificată la nivelul celulelor endoteliale din venulele postcapilare și este preferențială pentru E-selectină, ICAM-1 și VCAM-1. Ele angajează legături cu corespondenții lor de pe leucocite (lectine sau integrine). Spre exemplu LFA-1 și Mac1 de pe limfocite și eozinofile interacționează cu ICAM-1, iar VLA-4 cu VCAM-1.

*Sintetizând*, obstrucția bronșică din astm se realizează prin infiltrat celular inflamator, prin bronhoconstricție, edem parietal și hipersecreție de mucus, contribuția acestor mecanisme depinzând de etapa evolutivă a bolii și de factorii ei inductori. Denumirea epitelului bronșic favorizează activarea proceselor neurale. Pe termen lung depunerea subepitelială de collagen promovează remodelarea bronșică imprimând un caracter greu reversibil obstrucției bronșice.

## MECANISMELE NEURALE

Modelul imunologic al astmului explică cel mai bine mecanismele patologice ale bolii, dar factorii nonalergici sunt de importanță deosebită la un mare număr de persoane astmatice. Astfel, pacienții cu astm au răspunsuri bronhoconstrictoare nespecifice la o gamă largă de stimuli nonimunologici (inhalară de iritanți, infecții virale, efort, stres psihoemoțional), iar unele medicamente foarte active în astm (substanțe beta simpatomimetice, anticolinergice) acționează pe controlul nervos autonom al bronșiilor. Trei componente ale sistemului nervos autonom joacă un rol în controlul tonusului căilor aeriene și al secrețiilor acestora: 1) sistemul colinergic, via nervul vag; 2) sistemul adrenergic; 3) sistemul nonadrenergic noncolinergic (NANC) sau sistemul peptidergic. Fiecare din acestea, împreună sau cu mediatorii inflamației, par a fi implicate în patogeniza astmului.

**1. Sistemul colinergic.** *Fibrele nervoase colinergice eferente* sunt vehiculate prin nervul vag, până la ganglionii parasimpatici localizați în pereții căilor aeriene. De la acești ganglioni pleacă scurte fibre postganglionare către fibrele musculare netede din căile aeriene și la glandele submucoase. Inervația colinergică este mai mare în căile aeriene largi și diminuează, împreună cu receptorii muscarinici (M), în bronșiile mici periferice. Această distribuție descrescătoare spre căile aeriene mici explică în parte efectele limitate ale drogurilor anticolinergice în astm.

La persoanele normale există un *tonus bronhomotor de origine vagală* și atropina produce bronhodilatație, efect care se remarcă și în astm.

*Efectele colinergice pe căile aeriene* sunt mediate prin receptorii M de pe celulele țintă. Au fost izolate mai multe subtipuri de receptori M, dar importanți în astm sunt receptorii M<sub>2</sub> și M<sub>3</sub>, ultimii distribuiți în mod esențial pe mușchiul neted din căile respiratorii. Receptorii muscarinici de la nivelul bronșiilor mediază bronhoconstricția și secreția de mucus din glandele submucoase și celulele caliciforme din epiteliu.

O mare varietate de stimuli sunt capabili să declanșeze un *reflex colinergic bronhoconstrictor*. Sensorii aferenți terminali sunt receptorii iritanți și terminațiile nervoase nemielinizate (receptorii fibră C), care se găsesc distribuiți în epiteliul căilor aeriene, laringe și nasofaringe. Sensorii pot fi stimulați de mediatorii chimici ai inflamației – ca histamină, prostaglandine, bradikinină – precum și factori diverși – ca praf, fum de țigări, stimulare mecanică (fig. 5). Reflexele bronhoconstrictoare pot fi inhibitate de droguri anticolinergice, efectele acestora depinzând de amplexarea și rolul pe care-l joacă reflexele colinergice bronhoconstrictoare în obstrucția bronșică la o persoană dată.

Pe baza datelor de fiziologie s-a luat în discuție rolul creșterii tonusului colinergic ca mecanism patogenetic în astm.

Exagerarea reflexelor colinergice ar putea fi responsabilă de HRB nespecifică, prin unul sau mai multe mecanisme: a) creșterea stimulării recep-



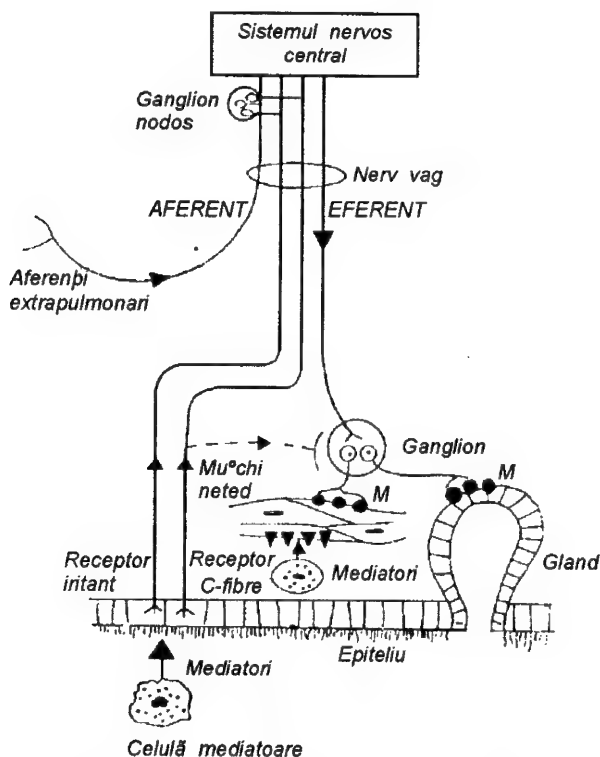


Fig. 5. – Mecanisme neurale în astmul bronșic.

torilor aferenți de către mediatorii inflamației; b) descuamarea epitelului căilor aeriene ar permite un contact direct al terminațiilor nervoase cu iritanții potențiali; c) celulele țintă din căile aeriene ar avea o susceptibilitate crescută la acetilcolină. Mecanismele colinergice ar fi active nu numai în accesul astmatic, dar și în astmul cronic, în care inflamația joacă un rol principal.

**2. Sistemul adrenergic.** Plămânii primesc *inervație simpatică*, în special din ganglionul stelat. De aici pleacă fibre postsinaptice care inervează în mod esențial glandele submucoase și vasele bronșice, dar nu mușchiul neted bronșic. Efectele bronhodilatatoare ale stimulării adrenergice par să depindă de tonusul vagal de bază; această acțiune este cu atât mai importantă cu cât tonusul vagal este mai crescut.

*Receptorii adrenergici* sunt distribuiți variabil în plămân. Alfa receptorii sunt foarte puțini în căile aeriene largi și bronșiole; în schimb beta receptorii, în special de tip  $\beta_2$ , se găsesc în număr mare pe mușchiul neted bronșic, mastocite, glandele bronșice și celulele epiteliale. Receptorii adrenergici sunt stimulați de catecolaminele circulante, dar în astm – inclusiv în episoadele de exacerbare – concentrațiile plasmatice ale adrenalinei nu sunt modificate.

Rolul *receptorilor alfa adrenergici* nu este dovedit în astm; deși, în experiment, activitatea lor produce bronhoconstricție, totuși la om medicația alfa blocantă nu are efect bronhodilatator. Nu a fost dovedită creșterea densității alfa receptorilor în căile aeriene la persoanele astmatice.

În schimb *beta receptorii*, prin distribuirea lor, par a juca un rol neîn-doielnic în astm: stimularea lor produce bronhodilatație, creșterea secreției de mucus și inhibarea eliberării de mediatori mastocitari. Stimularea beta adrenergică inițiază un lanț de reacții care include activarea adenilat ciclazei și conversia ATP în AMP ciclic (cAMP). Acesta, la rândul său, induce activitatea proteinkinazelor celulare și relaxarea mușchiului neted bronșic și controlează eliberarea de mediatori din mastocite (reducerea nivelelor cAMP favorizează procesul de degranulare).

Datele fiziologice privind rolul beta receptorilor în astm sunt confirmate de efectele rapide ale beta<sub>2</sub> agonștilor în încetarea accesului astmatic și a beta blocanților în producerea acestora.

A fost amplu investigată posibilitatea ca beta receptorii să fie implicați în patogeniza astmului. Ipoteza blocajului beta receptorilor, a unui defect primar al acestora sau a scăderii densității lor, nu a putut fi confirmată. Este posibil ca unele modificări semnalate ale beta receptorilor, să fie secundare bolii (astmului) sau să rezulte din terapia adrenergică utilizată. Experiența clinică arată însă, că și în astmul grav, se păstrează eficacitatea substanțelor simpatomimetice, în măsura în care ele sunt utilizate în cantitate suficientă.

**3. Sistemul non adrenergic non colinergic (NANC)** se găsește distribuit, alături de sistemele autonome clasice, la nivelul căilor aeriene. El reprezintă un sistem independent, complex, capabil să inducă alternativ bronhoconstricție și bronhodilatație, vasoconstricție și vasodilatație, și în același timp să moduleze producția de mucus. Sistemul NANC acționează prin neurotransmițători denumiți neuropeptide.

*Sistemul inhibitor NANC* antrenează o relaxare a fibrei musculare netede bronșice, prin intermediul VIP (vasointestinal peptide). VIP are o acțiune bronhodilatatoare și există receptori pentru VIP în căile aeriene. VIP este cotransmițător al acetilcholinei, dar are și efect de limitare a acțiunii vagului. Celulele inflamatoare activate în astm (eozinofile, neutrofile, mastocite) eliberează peptidaze care degradează VIP, conducând la exacerbarea reflexelor cholinergice și a HRB.

Oxidul nitric (NO) format în țesutul neuronal și non-neuronal sub acțiunea NO sintetazei, este un puternic bronhodilatator și vasodilatator. El este, foarte probabil, neurotransmițător al sistemului NANC inhibitor. În astm ar exista un dezechilibru între ritmul său de producere și cel de metabolizare. Nu se știe dacă există un deficit de sinteză a NO (secundar disfuncției endoteliale) sau o rată crescută de degradare a sa.

*Sistemul excitator NANC* are terminații nervoase capabile să libereze neuropeptide denumite și tahikinine. Acestea sunt reprezentate de substanța P, neurokininele A și B și calcitonin gene-related peptide (CGRP), care au

drept efecte bronhoconstricție, hipersecreție de mucus, edem și promovarea infiltratului celular. Endopeptidaza neutră, enzimă produsă în celule care au la suprafața lor receptori pentru neuropeptide (celule epiteliale, endoteliale, musculare netede), scindează și inactivează neuropeptidele, limitând concentrația lor bronșică. În AB efectele intense ale neuropeptidelor se pot explica și printr-o activitate redusă a endopeptidazei.

*Eliberarea de neuropeptide* în astm ar fi legată de 2 fenomene importante: „reflexul de axon” și „inflamația neurogenă”. După excitarea terminațiilor nervoase sensitive situate în epiteliul bronșic (fibre C, receptori iritanți), fibrele nervoase NANC sunt capabile, prin conducere retrogradă, să elibereze diverse tahikinine și să inducă prin scurtcircuit local (reflex de axon) bronhoconstricție, vasodilație și hipersecreție de mucus. Descuamarea epiteliului bronșic, modificare esențială în astm, scade producția de neutro-endopeptidaze și încetinește catabolismul tahikininelor, amplificându-se efectele lor. În plus, neuropeptidele ar produce „inflamație neurogenă” prin exacerbarea reacției inflamatorii bronșice, produsă de mecanisme imune sau non imune (fig. 6).

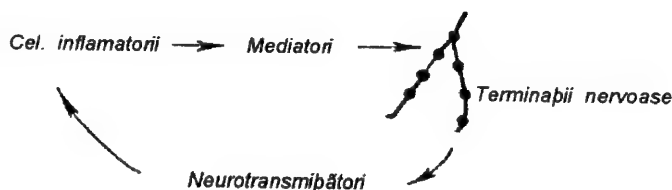


Fig. 6. – Interacțiunea între inflamație și controlul nervos.

În rezumat, mecanismele patogenice în astm sunt multiple. Ele includ mecanisme celulare și umorale, mecanisme neurogene și probabil lanțuri patogenice necunoscute. Există o strânsă corelație între mecanismele imune, inflamația bronșică și factorii neurogeni, fiecare din aceștia participând – în mod variabil – la modificările patologice din astm: bronhoconstricție, infiltrare celulară, hipersecreție mucoasă, edem, descuamare și fibroză subepitelială.

## HIPERREACTIVITATEA BRONȘICĂ

HRB este o caracteristică fundamentală a AB. Se definește ca răspuns bronhoobstructiv la diverși stimuli care aplicați la individul normal cu aceeași intensitate nu induc același efect asupra căilor respiratorii – bronhoobstrucția nu apare sau are o amplitudine mult mai redusă.

Cercetările din ultimii ani au demonstrat o corelație strânsă între gradul HRB și intensitatea procesului inflamator din astm. Se consideră că inflamația specifică din astm are un rol important în apariția HRB. Substratul principal al HRB l-ar reprezenta denudarea epitelială și expunerea terminațiilor nervoase libere la acțiunea diverșilor stimuli de la suprafața mucoasei

bronșice. HRB este remanentă, la majoritatea bolnavilor cu AB, și în etapele asimptomatice ale bolii. Această constatare se poate explica atât prin persistența inflamației bronșice într-un stadiu subclinic, cât și prin posibilitatea condiționării HRB și prin alte mecanisme, cum ar fi procesele neurale, remodelarea bronșică sau factorii genetici.

HRB se corelează cu multe aspecte clinice ale AB, cu severitatea și repetiția simptomelor, cantitatea de medicamente utilizată, variațiile circadiene ale funcției pulmonare. La persoane sănătoase, există o ușoară variație zi-noapte a reactivității bronșice; la astmatici variațiile circadiene ale acestora sunt importante, explicând tulburările respiratorii mai frecvente și mai severe în timpul nopții și dimineața la scolare.

Exacerbările astmului induse de diverși agenți specifici (alergeni, anti-inflamatoare nesteroidiene) sau nespecifici (parasimpatomimetice și beta-blocante, efort fizic intens, hiperventilație în aer rece, dioxid de sulf, ozon etc.), precum și marea variabilitate a calibrului bronșic constituie expresii ale stării de hiperreactivitate bronșică.

Factorii care pun în evidență HRB sunt variați și acționează diferit: metacholina și acetilcholina stimulează direct musculatura netedă bronșică, stimulii hiper- și hipoosmolari din cursul efortului fizic induc eliberarea de mediatorii activi din mastocite, iar dioxidul de sulf și bradikininele excită neuronii demielinizați din submucoasă.

În etapele asimptomatice de astm HRB se decelează prin teste farmacodinamice de provocare prin care se induce tranzitor bronhoobstrucție. Cele mai folosite substanțe în acest scop sunt histamina și metacholina. Una din metode constă în inhalarea unei concentrații fixe de substanță activă într-un interval de timp, după care se măsoară parametrii funcționali respiratori. HRB se afirmă dacă are loc o reducere cu peste 20% a VEMS față de valoarea inițială. Cealaltă metodă, mai sensibilă și care permite cuantificarea HRB, se realizează prin inhalarea de concentrații crescătoare de substanță activă, cu măsurarea după fiecare doză a VEMS și consemnarea concentrației la care s-a produs o scădere cu peste 20% a VEMS-ului inițial -PC 20 (vezi fig. 7). De remarcat că punctul critic între normal și reactivitate crescută este dependent de substanța aplicată și de populația de referință.

În perioadele simptomatice HRB se evaluează prin reversibilitatea și variabilitatea amplă a obstrucției bronșice. Reversibilitatea compatibilă cu diagnosticul de astm presupune o modificare cu peste 20% a parametrilor de referință-scăderea rezistenței la flux (Raw), creșterea debitului expirator de vârf (PEF), a volumului expirator maxim în prima secundă a unui expir forțat (VEMS), a debitului instantaneu la 50% din capacitatea vitală forțată (MEF 50) sau a debitului între 25 și 50% din capacitatea vitală forțată (FEF 25-75%) după administrarea unui beta-mimetic inhalator (test farmacodinamic de bronhodilatație). De precizat că prescurtările acestor termeni provin de la denumirea lor în limba engleză cu excepția VEMS. Variabilitatea obstrucției se evaluează cel mai accesibil prin PEF și se corelează cu severitatea astmului (vezi cap. „Funcția respiratorie în astm” și „Explorarea paraclinică a AB”).

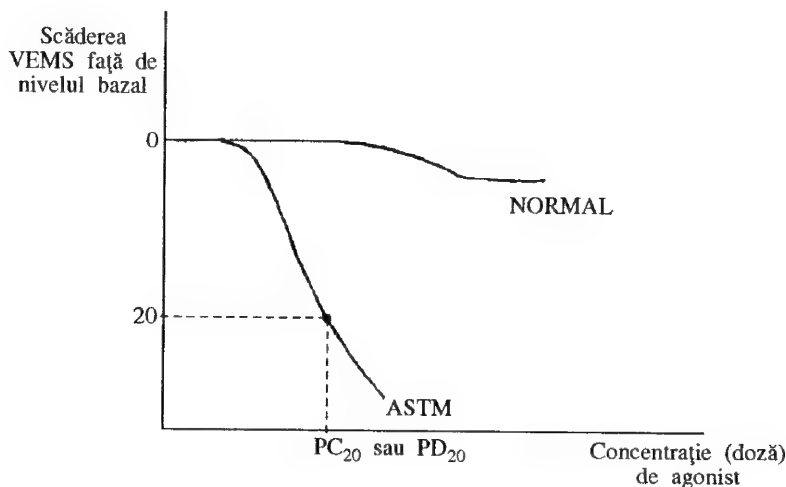


Fig. 7. - Relația doză-răspuns dintre agonistul bronhoconstrictor și scăderea unui index de calibrul bronșic la subiecții normali comparativ cu bolnavii de astm bronșic.

Deși HRB este o manifestare funcțională respiratorie specifică pentru AB, în mod tranzitor ea se poate identifica și la indivizii normali, după infecții virale, durata ei nedepășind în medie opt săptămâni.

## MORFOPATOLOGIE

Datele de morfopatologie în AB sunt rezultatul studiilor necropsice în starea de rău astmatic și a elementelor obținute prin bronhoscopie, biopsie bronșică, lavaj bronhoalveolar și examen de spută.

**Macroscopic** plămânii sunt hiperinflați și nu colabează la deschiderea toracelui. Se pot constata mici zone de atelectazie cu bronșia obstruată prin dopuri de mucus, dar multiple dopuri gri-albicioase se întâlnesc în majoritatea căilor aeriene mici și mijlocii. Pereții bronșici pot fi îngroșați și uneori se pot găsi bronșiectazii în lobii superiori.

**Studiul microscopic** al conținutului lumenului bronșic, al epitelului, membranei bazale, mușchiului neted bronșic, vaselor și țesutului submucos, aduce informații esențiale pentru înțelegerea patogeniei și fiziopatologiei astmului bronșic.

În *lumenul bronșic* se găsește un material vâscos, dens, uneori aderent, care se mulează în căile aeriene, realizând adevărate dopuri sau cilindri bronșici. Dopurile sunt formate din glicoproteine, proteine plasmatice, celule inflamatorii și celule epiteliale descumate. Mucusul se găsește în exces, ca urmare a creșterii secreției glandelor submucoase și numărului celulelor caliciforme. Sunt prezente, de asemenea, celule epiteliale descumate excesiv, ca rezultat al efectului citotoxic al proteinei bazice majore (PBM) produsă de eozinofile. În spută, ca și în lavajul bronhoalveolar, se găsesc eozinofile

și mastocite, precum și cristale Charcot-Leyden, care conțin fosfolipide, probabil derivate din membrana eozinofilelor.

*Epiteliul bronșic* are numeroase modificări. Frecvent se constată denudări, compromiterea integrității punților intercelulare, precum și rupturi ale epiteliului și scăderea numărului celulelor ciliate. Între celulele epiteliale se pot găsi celule inflamatorii.

Modificările epiteliale sunt importante, întrucât ele cresc permeabilitatea la pneumoalergeni și probabil sunt implicate în producerea bronhoconstricției. Celulele epiteliale normale produc oxid nitric (NO) și alți factori de relaxare ai fibrelor netede bronșice. În plus par a avea rol în inactivarea neuropeptidelor constrictoare. La astmatici, aceste mecanisme nu mai sunt decât parțial operative. În plus, denudarea epitelială conduce și la denudarea terminațiilor nervoase senzitive.

*Membrana bazală* de la nivelul bronșiilor este de aproape 2 ori mai groasă decât la normal, prin creșterea cantității de collagen de tip 3 și 5. Îngroșarea membranei bazale nu este patognomonică de AB, se poate observa și la bolnavii cu bronșită acută.

Modificările importante se produc în *submucoasă*: edem, dilatația capilarelor și infiltrare cu celule inflamatorii. Clasic există și o *hipertrofie și hiperplazie a glandelor submucoase* care produc mucus, dar aceasta nu este o alterare specifică în AB, se întâlnește în grad mai important la persoanele cu bronșită cronică. Edemul submucos rezultă din exsudarea plasmatică din vasele submucoase dilatate și congestionate, în cadrul reacției inflamatorii. Sunt prezente de asemenea un mare număr de celule inflamatorii: eozinofile, limfocite, monocite și uneori neutrofile. În vasele dilatate se pot găsi agregate plachetare. Celulele identificate sunt activate, eliberând mediatori specifici și citokine, generatoare de inflamație bronșică, bronhoconstricție și stimularea receptorilor neurogeni locali.

În AB *musculatura netedă a căilor aeriene* suferă un proces de hipertrofie și hiperplazie, care poate depăși de 2 ori parametrii normali. Creșterea masei musculare bronșice pare să fie mai mult un rezultat al bolii, decât o cauză primară. Este posibil ca în astm mușchiul neted bronșic să reacționeze ca un sincițiu și ca o singură unitate, ceea ce ar explica în bună parte hiperreactivitatea sa.

În ultimul timp s-au efectuat numeroase studii asupra procesului de *remodelare bronșică în AB*. El se caracterizează prin îngroșarea difuză și hialinizarea lamei reticularis, datorită unor depuneri extensive de proteine interstițiale, în special collagen de tip 3 și 5 și fibronectină. Gradul îngroșării stratului subepitelial se asociază cu proliferarea miofibroblastelor subepitelial. Procesul de remodelare a căilor respiratorii este o caracteristică specifică în astm, se produce precoce în boală și diferențiază subiecții sănătoși de astmatici. El se corelează cu procesul inflamator celular, cu prezența eozinofilelor și cu răspunsul bronhoconstrictor la metacholină.

Modificările complexe legate de remodelarea căilor aeriene în astm par a avea semnificație importantă funcțională și clinică. Gradul de îngroșare a

stratului subepitelial se corelează cu severitatea clinică a astmului, mai mult decât vârsta, sexul, atopia, durata astmului și valoarea bazală a VEMS.

În *rezumat*, sub aspect morfologic, caracteristica astmului este inflamația cronică difuză a căilor aeriene, de diferite grade. Prezența modificărilor epiteliale descuamative, a infiltratului celular inflamator predominant eozinofilic, și remodelarea bronșică definesc sub aspect morfopatologic AB.

## FUNCȚIA RESPIRATORIE ÎN ASTMUL BRONȘIC

Tulburarea fiziopatologică esențială în astm o reprezintă reducerea variabilă a diametrului căilor respiratorii (obstrucția bronșică) produsă prin bronhoconstricție (mediată imunologic sau neural), congestie vasculară, edem al peretelui bronșic, secreție bronșică și remodelare bronșică; toți acești factori sunt corelați cu procesul inflamator și hiperreactivitatea bronșică. Rezultatul net al obstrucției bronșice este creșterea rezistenței în căile aeriene, având drept consecință alterări ale volumelor și mecanicii pulmonare. În accesele severe de AB toate aspectele funcției pulmonare sunt modificate.

**Volumele și capacitățile pulmonare.** Capacitatea vitală (CV) este normală sau puțin scăzută în AB ușor, în schimb scade sever în astmul grav. Volumul rezidual (VR) și capacitatea reziduală funcțională (CRF) cresc cu peste 50% față de normal. Capacitatea pulmonară totală (CPT) este normală sau ușor crescută. Într-un sindrom obstructiv pur, amplitudinea cu care scade CV este totdeauna mai redusă decât a parametrilor de obstrucție bronșică (VEMS) și indicele Tiffeneau rămâne subunitar ( $VEMS/CV \times 100$ ).

**Debitele expiratorii forțate și debitele instantanee.** Parametrii de referință pentru obstrucția bronșică și creșterea rezistenței în căile aeriene sunt reprezentați de VEMS (volumul expirator maxim/sec) sau  $FEV_1$  (volumul expirator forțat/1 sec.); aceștia sunt scăzuți cu peste 20% față de valorile de referință. O alternativă la monitorizarea funcțională a astmului prin VEMS o constituie evaluarea PEF (debitul expirator de vârf care poate fi generat în timpul unei manevre de expirație forțată). Valorile PEF-ului se corelează excelent cu cele ale VEMS-ului și pot fi monitorizate cu ajutorul unor dispozitive portabile – peak-flow-metre – ușor de manipulat și de către pacient. Valori ale PEF sub 150 l/sec sunt considerate la adult ca valori critice. În AB, se constată de cele mai multe ori și reducerea parametrilor de obstrucție distală: MEF 50 și FEF 25-75%.

**Caracteristicile definitorii ale obstrucției în AB** sunt caracterul său variabil (valori mult modificate la interval de minute, ore, inclusiv pe parcursul aceleiași zile) și cel reversibil, spontan sau la administrarea unui medicament bronhodilatator (modificarea cu peste 20% față de valorile inițiale, cu sau fără remisiune completă a obstrucției).

**Ventilația pulmonară.** Obstrucția bronșică este neomogenă în formele ușoare și medii de AB, conducând la inegalitatea ventilației în raport cu perfuzia (raportul V/Q). Un mare număr de unități pulmonare sunt hipoveni-

late, generând hipoxemie, în contrast cu numărul mic de unități hiperventilate, care nu pot compensa deficitul de oxigen, dar asigură eliminarea de  $\text{CO}_2$ . Minut-ventilația este scăzută în AB.

În bronhoobstrucția ușoară modelul respirator este de tip bradipnee (prelungirea expirului pentru favorizarea golirii plămânilor împotriva unei rezistențe crescute). Odată cu apariția hipoxemiei este stimulat centrul respirator și se instalează polipneea, care explică hipocapnia și alcaloza respiratorie. În țesuturi hipoxemia nu are inițial consecințe notabile deoarece alcaloza deplasează curba de disociere a hemoglobinei spre dreapta. În cazuri severe obstrucția bronșică se generalizează cu producerea unei hipoventilații difuze, în cursul căreia se agravează hipoxemia și se produce virajul spre normo- și hipercapnie.

**Mecanica pulmonară.** Așa cum s-a subliniat, cea mai importantă alterare pulmonară funcțională o constituie creșterea rezistenței la flux (Raw). Complianța este, în general, neschimbată în AB. În schimb, creșterea volumelor pulmonare conduce la creșterea travaliului respirator, contribuind la apariția oboselii musculare, la intensificarea senzației de dispnee și la accentuarea insuficienței respiratorii în formele grave.

**Perfuzia pulmonară și difuziunea gazelor** sunt nemodificate în AB, cu accese ușoare și moderate.

În formele severe de astm și în AB acut grav, apar modificări cardiace și neurologice, care exprimă alterarea severă funcțională respiratorie, a homeostazei gazelor sanguine și a echilibrului acidobazic (vezi cap. „AB acut grav“).

## TABLOU CLINIC

Astmul bronșic se prezintă sub trei aspecte principale: 1) astmul cu accese intermitente; 2) astmul cronic și 3) starea de rău astmatic (sau astmul acut grav). Manifestările cele mai caracteristice sunt cele de astm cu accese intermitente; starea de rău astmatic reprezintă o complicație a bolii.

1. **Astmul cu accese intermitente** este forma tipică de astm, cu *dispnee paroxistică*. El se întâlnește în special la copii, adolescenți sau adulții tineri, la care componenta alergică este predominantă.

Criza de astm tipică se instalează în câteva minute sau zeci de minute, cu dispnee – predominant expiratorie, tuse variabilă și wheezing (respirație șuierătoare). La copii și în fazele inițiale ale bolii, singurul simptom manifest poate fi tusea chintoasă, predominantă în a doua parte a nopții și matinal, care are în acest caz valoare de echivalență astmatică.

În istoricul pacientului un element esențial îl reprezintă *periodicitatea simptomelor*. În cazul unor alergenii există adesea declanșarea sistematică a crizelor de astm în anumite perioade ale anului (astm sezonier) sau dependența acestora de anumite locuri. Accesele de AB apar adesea cu periodicitate imprevizibilă, la intervale de săptămâni sau luni, uneori săptămânal. Criza astmatică variază în durată și severitate, de la episoade ușoare de tuse,



durând câteva minute, până la accese de dispnee cu wheezing cu durată de ore, care cedează spontan sau prin medicații bronhodilatatoare. Între accese pacientul se simte bine, de obicei nu are disconfort respirator și poate desfășura o activitate normală.

*Accesele de astm bronșic se produc frecvent noaptea* probabil din cauza variației circadiene a tonusului vagal și a HRB, corelate cu nivelele circulante de catecolamine endogene și de cortizol. Frecvența și severitatea atacurilor nocturne pot fi luate drept criterii ale severității astmului. Alteori accesele astmatice urmează *expunerii la un alergen specific* care trebuie identificat în primul rând prin observația pacientului. În afara alergenelor există o multitudine de triggeri ai exacerbărilor în astm.

*Triggerii sunt factori de risc* care induc acutizări prin agravarea inflamației, prin provocarea unei bronhoconstricții intense sau prin ambele mecanisme. Ei variază de la un pacient la altul și de la un moment la altul al AB. Triggerii nu contribuie, de regulă, la dezvoltarea inițială a astmului, dar îl pot agrava când acesta este constituit. Identificarea prin anamneză a tuturor acestor triggeri poate fi esențială pentru strategia tratamentului (în special pentru prevenția eficientă).

*Infecțiile virale* sunt triggeri comuni ai AB la copil și adult. *Efortul fizic* este poate cel mai frecvent declanșator al episoadelor scurte de AB. Uneori efortul produce numai echivalente astmatice și identificarea sa ca factor declanșator este adesea dificilă, mai ales la tineri și copii. *Fumul de țigară* este un trigger al AB din ce în ce mai bine studiat. Copiii astmatici cu mama fumătoare au un necesar crescut de medicamente și prezentări mai frecvente la departamentul de urgență. *Poluanții din mediul exterior* se pot găsi la originea unor „epidemii de astm” (exemple Atena, Los Angeles). Poluarea ar acționa mai puțin prin pulberi, praf, cât mai ales prin conținutul gazos. Dioxidul de sulf ( $\text{SO}_2$ ), ozonul, alți oxidanți, sunt agenții cei mai importanți ai poluării sub aspectul exacerbărilor astmului. Substanțele gazoase din mediul poluant, ar produce inițial o inflamație acută a căilor aeriene, iar HRB ar urma răspunsului inflamator, printr-un mecanism neurogen. *Medicamentele*, și în special aspirina, alte AINS, beta-blocantele, pot fi declanșatoare ale acceselor astmatice. *Alți factori* recunoscuți ca triggeri sunt: emoțiile puternice (prin hiperventilație sau activarea unor mecanisme neurale), rinitele, sinuzitele și polipoza nazo-sinuzală, refluxul gastro-esofagian (în special nocturn), factorii hormonal (agravări premenstruale ale AB, agravări sau ameliorări spontane în sarcină) etc.

*Examenul fizic* al bolnavului în accesul astmatic relevă elementele relativ tipice. Bolnavul are dispnee, predominant expiratorie, frecvența respirației variind între 20-30/minut și tuse.

Inspecția toracelui arată o eventuală folosire a mușchilor accesorii în timpul respirației, torace hiperinflat cu ampliații respiratorii relativ limitate și prelungirea fazei expiratorii a respirației. La percuție este prezentă o hiper sonoritate difuză, iar la auscultație, pe fondul unei expirații prelungite, se găsesc raluri muzicale sibilante, inspiratorii și expiratorii, adesea percepute

de bolnav și care dau un aspect caracteristic, șuierător al respirației (expirației). În raport cu hipersecreția bronșică, se pot percepe raluri subcrepitante pe ambele câmpuri pulmonare („zgomot de porumbăr”) sau ronhusuri. Murmurul vezicular este de regulă păstrat și este adesea aspru. Diminuarea intensității murmurului vezicular sau chiar dispariția sa, paralel cu intensificarea dispneei (frecvență respiratorie > 30 pe minut) sugerează o obstrucție bronșică severă, ce poate evolua, spre stare de rău astmatic.

În timpul accesului astmatic bolnavii sunt afebrili, tahicardici (în medie 90-100/min) și fără variații semnificative ale TA.

*Terminarea accesului astmatic* se face progresiv, în câteva zeci de minute, cel mai adesea după medicație bronhodilatatoare inhalatorie sau, mai rar, spontan. Dispneea scade progresiv în intensitate, wheezingul devine din ce în ce mai puțin perceptibil, iar tusea capătă caracter productiv (faza umedă a astmului). Sputa este mucoasă, adesea sub formă de dopuri, conține spirale Curshmann, eozinofile și cristale. Charcot-Layden, vizibile la examenul microscopic.

2. **Astmul cronic** este o formă de AB cu istoric vechi de accese astmatice și la care s-a dezvoltat obstrucție respiratorie severă și progresivă de-a lungul anilor. Se întâlnește rar la tineri și este mai frecvent peste vârsta de 40-50 ani sau la vârstnici. Bolnavii au dispnee de efort, uneori dispnee de repaus și tuse neproductivă sau cu spută mucoasă sau mucopurulentă. Pe acest fond de disconfort respirator, apar accese astmatice tipice, adesea severe sau accese de astm acut grav, adesea dramatice. După accesesele astmatice care cedează greu la medicație bronhodilatatoare sau la corticosteroizi, pacienții nu se recuperează complet. Mulți din bolnavi sunt corticodependenți (necesită doze mari de corticosteroizi per oral pentru controlul astmului) sau cu corticorezistență (corticosteroizii nu ameliorează substanțial astmul). La astfel de bolnavi cu istoric de AB, se constituie în timp o limitare ireversibilă a fluxului aerian. Aceasta este produsă de creșterea grosimii pereților căilor aeriene prin multipli factori: infiltrarea de celule inflamatorii, edeme, hipertrofia fibrelor musculare netede, fibroza subepitelială, remodelarea bronșică și obstrucția căilor aeriene prin exsudat și mucus. În plus contribuie la obstrucția ireversibilă modificările proprietăților elastice ale pereților căilor aeriene și pierderea interdependenței dintre căile aeriene și parenchimul pulmonar înconjurător.

Diferențierea acestei categorii de bolnavi, cu astm cronic și limitare ireversibilă a fluxului aerian de bronșita cronică obstructivă și emfizem, este adesea extrem de grea.

În prezent astmul bronșic cronic (adesea astm „infecat”) este o boală invalidantă, atât datorită disfuncției respiratorii, cât și efectelor secundare ale corticosteroizilor administrați per oral cronic.

3. **Astmul bronșic acut grav** a fost cunoscut mulți ani ca „stare de rău” astmatic și definit ca acces astmatic de o deosebită gravitate, cu durată de minim 24 ore, care nu răspunde la medicație bronhodilatatoare în doze adecvate și care se însoțește variabil de tulburări cardiocirculatorii, neurologice și gazometrice speciale.

În prezent se consideră că durata accesului nu mai reprezintă o caracteristică definitorie, ci severitatea tulburărilor. Astmul acut grav este o urgență medicală și prin amploarea tulburărilor fiziopatologice și clinice pe care le antrenează constituie principala cauză de mortalitate în astm.

*Debutul* său poate fi brusc sau progresiv. În cazul *debutului brusc*, relativ, mai rar (la „sudden dippers“), se produce o foarte rapidă deteriorare respiratorie, având ca factori declanșatori expunerea masivă la alergeni, ingestia de AINS sau beta-blocante sau stresul psihoemoțional. Bronhospasmul sever se consideră a fi factorul predominant al obstrucției bronșice. *Debutul* este de obicei *progresiv*, în câteva zile, cu creșterea frecvenței acceselor astmatice și a duratei lor, cu mărirea consumului de medicamente antiastmatice și reducerea eficienței lor sau, pe scurt, cu accese subintrante sau mult mai prelungite decât de obicei care nu cedează sau se calmează greu după medicația activă, alteori eficientă. Astmaticii care își monitorizează PEF remarcă o diminuare progresivă a valorilor debitului expirator de vârf sau o variabilitate a  $PEF > 30\%$ .

La bolnavii cu astm acut grav se regăsesc – relativ frecvent – în istoricul imediat, factori declanșatori (triggeri): infecții acute respiratorii virale, inversiuni termice cu acumularea unei mari cantități de poluanți, imunoterapie, factori psihoemoționali importanți, folosirea abuzivă a beta<sub>2</sub>-mimeticelor, administrarea de medicamente inadecvate (aspirina sau alte AINS, beta-blocante, sedative în doze mari).

Sub *aspect fiziopatologic*, accesul de astm bronșic acut grav este produs de o obstrucție difuză dar inegală, brutală și intensă a căilor aeriene, secundară bronhospasmului, edemului mucos și submucos, hiperproducției de mucus, denudării epiteliale și alterării mecanismelor de transport mucociliar. Bronhoobstrucția severă se asociază cu reducerea drastică a debitelor expiratorii și cu hiperinflație secundară. Disfuncția ventilatorie realizată este importantă; inițial este de tip inegalitate ventilație/perfuzie, iar în stadii avansate de tip hipoventilație difuză. Sub aspectul mecanicii pulmonare efortul mușchilor respiratorii crește, opunându-se unei rezistențe foarte mari în căile respiratorii. Ca urmare, intră în acțiune musculatura respiratorie accesorie și se creează presiuni intratoracice negative foarte mari (presiunea intrapleurală poate depăși 30 cm H<sub>2</sub>O). În timp relativ scurt se ajunge la oboseală – epuizare musculară, cu agravarea hipoventilației.

Astmul acut grav se însoțește de *insuficiență respiratorie*. Inițial aceasta se produce prin inegalitatea V/Q, cu hipoxemie și datorită polipneei, cu hipocapnie. Ulterior se realizează hipoventilație difuză, cu virajul de la hipocapnie la normocapnie și, în final, la hipercapnie (semn de severitate maximă). Din punct de vedere funcțional, această etapă corespunde unui PEF cu valoare de 50% din normal ( $< 100$  l/min). Dezechilibrul acido-bazic este produs în AB acut grav, de acidoza respiratorie (în stadiul hipercapnic) și de acidoza lactică. La apariția acesteia concură efortul muscular excesiv, scăderea clearance-ului de lactat (datorită hipoperfuziei hepatice) și beta<sub>2</sub>-mimeticele administrate parenteral.

În formele de AB acut grav, cu evoluție prelungită, pot apărea manifestări cardiace; acestea sunt produse de hipoxemie, acidoza respiratorie și metabolică și de presiunile mari intratoracice. În condiții fiziologice, există între inspir și expir, o diferență a TA de aproximativ 10 mmHg. În cazul unor presiuni intratoracice negative mari crește postsarcina pentru ventriculul stâng și efectul este maxim în inspirație forțată; de aceea poate apărea o diferență de TA care depășește 15 mmHg (puls paradoxal). La aceste tulburări se adaugă umplerea mai redusă a VS de la sfârșitul inspirului, cauzată de returnul venos diminuat în AS și de bombarea septului intraventricular dinspre ventriculul drept spre cel stâng.

*Tabloul clinic și biologic* al SRA este relativ caracteristic. Bolnavii au dispnee severă, cu polipnee peste 30 resp/minut, dificultatea respiratorie împiedicând vorbirea și somnul. Creșterea travaliului respirator se exprimă prin poziția șezândă, folosirea mușchilor accesori (coarda sternocleidomastoidianului), tirajul suprasternal-supraclavicular și epigastric și senzația de epuizare și de asfixie iminentă. Bolnavii au transpirații intense, variabil cianoză, tuse și wheezing reduse. Examenul obiectiv pulmonar relevă o diminuare difuză a respirației, chiar „tăcere respiratorie” și raluri sibilante expiratorii neobișnuit de puține.

Pe plan cardiovascular tahicardia sinuzală excesivă sau mai rar o tahiaritmie atrială, în afara medicației beta<sub>2</sub>-mimetice, sunt semne îngrijorătoare. De regulă există puls paradoxal (>15-20 mmHg), uneori inițial HTA reactivă (prin hipercapnie), care poate evolua către colaps cardiovascular (prin hipovolemie și disfuncție miocardică). Excepțional, când SRA este prelungită, pot apărea semne de cord pulmonar acut sau subacut.

Tulburările neurologice sunt totdeauna prezente, odată cu agravarea progresivă a astmului: întâi apare anxietate, angoasă, apoi torpoare, somnolență și comă respiratorie de diverse grade.

*Modificările gazelor sanguine* sunt constante: hipoxemie, hipercapnie și acidoză metabolică. Gradul de severitate a insuficienței respiratorii în SRA este medie: PaCO<sub>2</sub> este în jur de 50-55 mmHg, iar hipoxemia severă (< 50 mmHg), foarte rară. Determinarea gazelor sanguine trebuie monitorizată totdeauna în SRA, în timpul aplicării măsurilor de terapie intensivă.

Tabloul clinic al SRA este dinamic și include numeroși parametri care apar la bolnav, într-o succesiune destul de variabilă. Cei mai importanți indicatori întâlniți în astmul acut grav sunt consemnați în tabelul IV.

## EXPLORAREA PARACLINICĂ

Explorarea de laborator în AB cuprinde metode de o mare diversitate. Ele sunt folosite pentru: confirmarea diagnosticului clinic (rareori), evidențierea obstrucției bronșice și a variabilității sale (evaluarea funcțională respiratorie) și identificarea unor elemente de diagnostic etiologic.

TABELUL IV

## Indicatorii principali ai astmului acut grav

Dispnee	În repaus, împiedică somnul, vorbirea
Folosirea mușchilor accesorii	Frecvență resp. > 30/minut Coarda sternocleidomastoidiană, chiar în expirație. Depresie suprasternală inspiratorie. Preterminal mișcări toracoabdominale paradoxale
Wheezing	Minim, sau absența wheezing Aproape tăcere respiratorie
Starea de conștiență	Inițial agitație, ulterior epuizare, confuzie și comă
Pulsul/minut	Peste 120/minut. Preterminal bradicardie
Pulsul paradoxal	Adesea prezent, > 20 mmHg (adult)
PEF	Absența sa sugerează oboșală severă a mușchilor respiratorii < 50% din valoarea estimată sau din cea mai bună valoare personală (< 100 l/min).
Modificări ale gazelor sanguine	PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg, cu posibilă cianoză PaCO <sub>2</sub> >= 45 mmHg SaO <sub>2</sub> < 90%

**Explorarea funcțională respiratorie** ocupă un loc central în investigarea bolnavului astmatic. Explorarea se poate efectua în accesul astmatic (rar), în perioade intercritice și la pacienții cu astm cronic. Pentru fiecare din aceste etape, rezultatele explorărilor respiratorii sunt diferite. Ceea ce caracterizează explorarea funcțională în AB este marea variabilitate a rezultatelor obținute, corespunzător cu variabilitatea în timp și intensitate – spontan sau sub medicație – a obstrucției bronșice.

În etapa de obstrucție bronșică manifestă (clinic sau numai prin probe funcționale respiratorii), obiectivele principale ale evaluării AB sunt evidențierea și cuantificarea obstrucției bronșice, precum și a reversibilității și variabilității acesteia.

Pentru depistarea bronhoobstrucției este suficient, de cele mai multe ori, examenul *spirografic*, pentru măsurarea volumelor pulmonare și a debitelor pulmonare. În prezent, acesta se realizează prin aparate computerizate care măsoară CV, VEMS, PEF, indicele Tiffeneau, MEF 50, FEF 25-75%. Cu dispozitive adaptate se poate măsura și rezistența la flux, care se determină în mod clasic prin body-pletismografie.

Principalele date obținute în explorarea spirografică în AB sunt consemnate în tabelul V.

*Reversibilitatea obstrucției bronșice* se testează prin probe *farmacodinamice de bronhodilatație*. Acestea se folosesc când există un sindrom obstructiv bronșic și diagnosticul de AB este nesigur. Se măsoară parametrii funcționali la nivel bazal, după care se administrează beta-mimetic inhalator (1-2 doze), iar la 15-20 min, se refac măsurătorile. O creștere a VEMS și PEF cu peste 20% față de valorile inițiale sau o scădere a Raw cu peste 25% arată o reversibilitate a bronhoobstrucției și este înalt sugestivă pentru astm, chiar dacă revenirea nu se face până la limitele normalității. La unii pacienți cu obstrucție severă se poate întâlni o rezistență la bronhodilata-

TABELUL V

## Date de explorare spirografică în astmul bronșic

<i>Volume pulmonare</i>	
CV	Normală sau puțin scăzută în AB ușor, scade în astmul grav
CRF	crescută
VR	mult crescută
CPT	normală sau ușor crescută
<i>Debite ventilatorii</i>	
VEMS (FEV <sub>1</sub> )	scăzut, proporțional cu severitatea astmului
VEMS/CV %	scăzut
PEF	scăzut, proporțional cu severitatea astmului

*Legenda:* CV = capacitatea vitală; CRF = capacitatea reziduală funcțională; VR = volumul rezidual; CPT = capacitatea pulmonară totală; VEMS = volumul respirator maxim pe sec.; VEMS/CV% = indicele de permeabilitate bronșică; PEF = fluxul expirator de vârf.

toare, în acest caz se recomandă efectuarea unei probe cu corticosteroizi (0,75 mg/kg/zi timp de 7-10 zile), cu măsurarea VEMS în cadrul unui nou test de bronhodilație la capătul acestui interval de timp. Ameliorarea VEMS cu peste 15-20%, după o cură scurtă de CS, sugerează de asemenea bronho-obstrucție prin AB (efect antiinflamator și de restaurare a sensibilității receptorilor beta adrenergici).

*Variabilitatea obstrucției* este cel mai accesibil demonstrabilă prin măsurarea PEF. Ideal măsurarea PEF ar trebui efectuată de 2 ori pe zi, imediat la sculare și apoi după 10-12 ore, înainte și după folosirea unui bronhodilatator (dacă acesta este necesar). Este indicat ca pacienții să-și măsoare de 2 ori pe zi PEF-ul în perioade fără accese astmatice (pentru a determina valorile individuale optime) și atunci când AB se agravează. Variabilitatea mare a PEF este indicator de AB sever și predictor de acutizare gravă; o variabilitate mică a PEF constituie un index de stabilitate a bolii. La persoanele normale, variabilitatea zilnică a PEF este de sub 10%, dar la astmatici valorile depășesc 15%.

Variabilitatea PEF se calculează după formula:

$$\text{Variabilitatea zilnică} = \frac{\text{PEF maxim (seara)} - \text{PEF minim (matinal)}}{\frac{1}{2} [\text{PEF (seara)} + \text{PEF (matinal)}]} \times 100$$

În practică, valorile PEF și VEMS la un individ astmatic, comparate cu valorile estimate normale, corectate pentru vârstă și parametrii corporali, sunt folosite pentru aprecierea severității astmului (vezi capitolul „Diagnostic pozitiv“).

În etapa de remisiune a obstrucției bronșice, testele funcționale respiratorii pot fi întrebuințate pentru *inducerea obstrucției bronșice* și aprecierea HRB. Probele de provocare (vezi cap. „Hiperreactivitatea bronșică“) se realizează de regulă în laboratoare specializate, întrucât inhalarea de doze mici

de alergen sau de acetilcholină, metacholină sau histamină, pot induce accese grave de AB.

Explorarea funcțională respiratorie se completează cu gazometrie și evaluarea echilibrului acido-bazic, în exacerbarile severe de astm.

**Examenul radiologic toracic** poate fi normal, atât în accesul mediu de astm cât și în perioadele de remisiune. În astmul acut sever, ca și în astmul cronic, se găsesc semne de hiperinflație pulmonară, cu diafragm aplătat și cu mișcări reduse, hipertransparența câmpurilor pulmonare și lărgirea spațiului restrosternal. Examenul radiologic poate releva, mai ales în astmul sever, complicații ale bolii (pneumotorax, pneumomediastin) sau modificări pulmonare asociate (infiltrative sau condensări segmentare), a căror natură urmează să fie elucidată (leziuni dependente de astm sau leziuni asociate). Prezența de leziuni infiltrative pulmonare, unice sau multiple, evoluând de obicei în cadrul unui astm sever, trebuie să ridice suspiciunea de aspergiloză alergică, vasculită pulmonară sau alveolită extrinsecă, după excluderea unei pneumonite sau atelectazii tranzitorii prin dopuri mucoase.

**Electrocardiograma** este normală în accesul de astm, cu excepția unei posibile tahicardii sinuzale. În astmul acut grav, pot apărea tranzitor tahicardie sinuzală excesivă ( $> 130/\text{min}$ ), P „pulmonar“, deviere a axului QRS la dreapta sau BRD, sau chiar modificări nespecifice ale segmentului ST și undei T, în special în precordialele drepte. Anomaliile ECG dispar după încetarea accesului astmatic, dar pot fi persistente în astmul cronic sever, după instalarea unei obstrucții bronșice fixe.

**Examenul secrețiilor bronșice** efectuat uzual din spută și, mai rar, din simplu aspirat bronșic sau din lichidul de lavaj alveolar obținute prin bronhoscopie decelează frecvent prezența în cantitate mare a eozinofilelor. În cazul în care se asociază infecții bacteriene se remarcă apariția de PMN în proporție crescută, situație care obligă la examene bacteriologice. Sputa cu aspect gălbui, adesea întâlnită în astm, poate fi produsă de un număr excesiv de eozinofile dar și de o suprainfecție bacteriană. În ultimii ani s-au cercetat în spută și în lichidul de LBA markeri ai inflamației bronșice, cum ar fi ECP, MBP sau triptaza, dar locul lor în evaluarea severității astmului nu este încă stabilit.

**Biopsia bronșică bronhoscopică** a adus contribuții fundamentale la elucidarea patogeniei AB și la aprecierea eficienței terapiei antiinflamatoare, dar în practică se recurge rar la această investigație invazivă.

**Examenul ORL** tinde să se integreze în bilanțul AB, cel puțin în etapa de primă evaluare sau în fazele de agravare ale bolii. Rino-conjunctivita se asociază adesea cu AB din polinoze, polipoza nazo-sinuzală completează tabloul clinic al AB la aspirină, iar sinuzitele pot reprezenta triggeri ai exacerbarilor în orice tip de AB. Regresia inflamației la acest nivel (prin tratament antiinflamator topic sau prin tratament antibiotic în cazul suprainfecțiilor bacteriene) se asociază cu ameliorarea tabloului clinic de AB.

**Hemoleucograma** evidențiază hipereozinofilia, cu creșteri mari în formele particulare de AB din aspergiloză sau din vasculita Churg-Strauss. O serie

de studii consemnează însă în exacerbarile severe o creștere importantă a neutrofilelor, corelabilă cu severitatea acutizării astmului, observații încă neconfirmate unanim.

**Activitatea cisteinleucotrienelor** în AB se deduce adesea din dozarea eliminării urinare de  $\text{LTE}_4$ . Deși aceste determinări au un aport deosebit la clarificarea patogeniei astmului ele nu reprezintă o explorare de rutină în această boală.

**Starea de sensibilizare** se obiectivează prin evidențierea prezenței de IgE specifice și totale cu ajutorul testelor cutanate și a testelor serologice. Testele cutanate au ca principiu identificarea prezenței de IgE specifice cantonate în derm prin provocarea unei reacții alergice de tip I la contactul cu alergenul sensibilizant. Metodologia probei constă în inocularea la suprafața dermului, prin procedură nesângerândă (*prick-test*), a unor concentrații standardizate de alergen, cu urmărirea efectului la 15 și la 30 minute. Se interpretează ca reacție pozitivă apariția la locul de aplicare a unei papule eritematoase pruriginoase. Testarea trebuie efectuată în afara tratamentului cu antihistaminice, decizia de întrerupere a tratamentului luându-se în funcție de timpul de înjumătățire al medicamentului respectiv și trebuie evitată în fazele intens simptomatice ale bolii.

Diagnosticul serologic constă în obiectivarea prezenței de IgE specifice (metodele RAST sau ELISA) și totale, având drept avantaj posibilitatea interpretării rezultatelor și sub medicație antialergică. În raport cu testele cutanate această metodă este semnificativ mai scumpă.

**Testele de provocare cu alergen specific** sunt singurele prin care se stabilește relația de cauzalitate între astm și sensibilizarea reagicică. Se măsoară parametrii funcționali respiratori după inhalare de concentrații progresive de alergeni incriminați în etiologia astmului, cu consemnarea valorii la care VEMS se reduce cu peste 20% față de nivelul inițial. La această investigație se recurge totuși foarte rar deoarece este riscantă, laborioasă și costisitoare.

## FORME CLINICE PARTICULARE

Unele manifestări astmatice sunt diferite de accesele astmatice comune, prin factorii declanșatori, tablou clinico-biologic special, mecanisme patologice și tratament. Separarea lor de formele comune de AB (cu accese intermitente, cronic, AB acut grav) are numeroase rațiuni.

**1. Astmul de efort.** Efortul este un trigger frecvent al crizelor de AB, în special în perioadele simptomatice ale bolii. Există însă forme de AB, ale căror manifestări se declanșează numai în condiții de efort fizic. Ele se întâlnesc, cu precădere, la copii și adolescenți și se recunosc după anumite caracteristici.

Crizele de bronhoconstricție se instalează la 10-15 min după încetarea unui efort de scurtă durată (5-8 min) sau chiar în timpul efortului, dacă acesta este mai prelungit. După producerea crizei de AB urmează o perioadă



de „refractoritate relativă“ de câteva ore (2-4 ore), în cursul căreia pacientul poate desfășura efort cu prețul unor simptome minore sau chiar fără apariția acestora. Tipul de efort este important în raport cu potențialul de declanșare al bronhospasmului. De obicei criza de astm se corelează cu intensitatea efortului și gradul de hiperventilație. Efortul izoton (alergare), declanșează mai frecvent și la un prag mai scăzut criza astmatică, în timp ce efortul izometric (ex. ridicarea de greutăți), poate fi bine tolerat. Temperatura și umiditatea aerului în mediul în care se desfășoară efortul pot influența declanșarea crizei astmatice. Înotul, care este un exemplu de efort izoton, poate fi bine suportat datorită atmosferei umede în care se desfășoară. Astmul se produce însă în condiții de hiperventilație, într-un mediu cu aer rece și uscat, și uneori după inhalarea de soluții hipertone nebulizate.

Elementele de observație clinică și prevenția oferită de beta<sub>2</sub>-mimetice și cromone, administrate înainte de efort, au condus la ipoteza după care AB de efort este mediat prin degranularea non-imună a mastocitelor și/sau bazofililor, produsă fie de modificarea de osmolaritate de la suprafața epiteliului bronșic, fie de variațiile de temperatură (răcire și reîncălzire). O altă ipoteză implică și stimularea vagală.

Recent unele studii au semnalat rolul cisteinil-leucotrienelor în AB de efort.

AB de efort se obiectivează printr-un test de provocare, cu măsurarea parametrilor spirometrici de obstrucție bronșică (VEMS sau PEF).

Crizele de AB de efort pot fi prevenite cu beta<sub>2</sub>-mimetice și/sau cromone, administrate inhalator cu aprox. 15 min înaintea începerii efortului. Administrarea asociată a celor două tipuri de agenți antiastmatici ar avea efect sinergic. Medicația activă pe leucotriene pare a avea de asemenea un efect de prevenție (protector). Zafirlukast-ul antagonist de CysLT<sub>1</sub> a inhibat răspunsul bronhoconstrictor maxim la efort în 50-80% din cazuri, dar cu eficiență variabilă – de la protecție maximă la inhibiție redusă.

În AB care nu evoluează ca formă unică de efort, controlul de fond al inflamației bronșice modifică foarte mult pragul de declanșare al crizelor de efort, acesta fiind cu atât mai scăzut cu cât AB este mai sever.

**2. Astmul indus de aspirină.** La începutul secolului 20 (1920) s-a recunoscut că aspirina ar putea să precipite astmul la persoane susceptibile. Ulterior, reacția a fost semnalată și cu alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Astmul indus de aspirină se întâlnește la 2-4% din toți astmaticii, deși centrele hiperspecializate semnalează incidență mult mai mare. Este foarte rar la copii și tipic se întâlnește la adulți, de vârstă medie, nonatopici. Astmul aspirinic realizează un sindrom devenit clasic: astm, polipoză nazală și idiosincrazie la aspirină (triada Vidal-Fernand-Samter).

*Aspectul clinic* al astmului indus de aspirină are câteva caracteristici. Majoritatea pacienților au primele simptome la vârsta adultă (30-40 ani). Inițial pacienții au rinită vasomotorie – adesea severă – care după perioade de

luni evoluează spre congestie nazală cronică și formarea de polipi nazali și sinuzită polipoasă. Astmul și intoleranța la aspirină se dezvoltă în stadiile subsecvente ale bolii. Accesele de astm se declanșează la 30 min - 2 ore de la ingestia de aspirină/AINS și uneori sunt severe. Acestea se pot asocia cu alte simptome (rinoree, congestie conjunctivală, urticarie, angioedem).

Manifestările astmatice și asociate nu sunt dependente numai de aspirină și alte AINS, dar accesele severe de bronhoconstricție produse ca urmare a administrării acestor medicamente reprezintă un criteriu sigur de recunoaștere a „AB la aspirină”. Intensitatea și frecvența reacțiilor produse de agenții inflamatori, depind de potența anticiclooxygenază a medicamentului, de doză și de gradul de sensibilitate a pacientului. În timp, astmul devine cronic, are o evoluție severă și tendință la cronicizare.

*Diagnosticul* astmului la aspirină se face pe baza datelor de istoric, pe asociația astm + polipoză ± manifestări anafilactice după ingestia de aspirină (urticarie, angioedem), și pe teste de provocare (orală). Scăderea VEMS cu peste 20% față de valorile bazale, după administrarea de aspirină (la 10-20 minute) este considerată ca un test pozitiv. Unii autori consideră reacția pozitivă, dacă se produce o scădere de cel puțin 15% a VEMS sau PEF, însoțită de simptome de obstrucție bronșică și de iritație nazală și oculară.

*Mecanismele AB* indus de aspirină nu sunt complet precizate. Nu există probe în favoarea unei sensibilizări specifice de tip I. Efectul AINS este de grup (sunt substanțe cu structură chimică heterogenă) și presupune o acțiune comună asupra ciclooxygenazei. S-a sugerat că bolnavii cu această formă de AB au o acțiune exagerată a leucotrienelor, condiționată eventual genetic. În acest sens s-a identificat o eliminare urinară crescută de cisteinleucotriene, chiar în absența expunerii la aspirină, dar amplificată după administrarea acesteia. Recent s-a identificat o sinteză crescută de LTC<sub>4</sub> atribuită unei mutații pe gena codantă pentru LTC<sub>4</sub>.

*Tratamentul* „AB indus de aspirină” este în curs de reevaluare, prin folosirea de medicamente active pe metabolismul LT. În studii experimentale pretratamentul cu antagoniști de receptori de LT a prevenit răspunsul bronhoconstrictor la aspirină, iar tratamentul de fond a ameliorat funcția respiratorie. Zileutonul este dovedit a avea efecte profilactice. Rezultatele terapeutice cu CS sunt în general slabe.

Odată dezvoltată intoleranța la aspirină și AINS, ea rămâne prezentă pentru toată viața. Aceasta impune la pacienții cu astm indus de aspirină evitarea aspirinei și a tuturor medicamentelor care inhibă clicloocigenaza. De excepție, se poate încerca o desensibilizare specifică, dar numai sub conducerea unui specialist.

**3. Astmul în sindromul Churg-Strauss.** Astmul bronșic este o componentă esențială a vasculitei alergice și granulomatoase (sindrom Churg și Strauss), vasculită mult timp confundată cu panarterita nodoasă. Criteriile actuale pentru diagnosticul de sindrom Churg-Strauss cuprind, pe lângă elementele histologice, astmul, eozinofilia sanguină peste 1500/mm<sup>3</sup> și vasculita sistemică fără afectare renală semnificativă.

Accesele astmatice preced adesea, cu luni sau ani, apariția semnelor de vasculită. Este în general un astm sever, adesea febril, cu eozinofilie sanguină foarte crescută și răspuns slab la tratamentul bronhodilatator. Astmul se asociază adesea cu modificări radiologice pulmonare infiltrative, nesistematizate, adesea multiple, însoțite sau nu de revărsate pleurale minime (lichidul pleural are frecvent eozinofile). IgE serice sunt adesea mult crescute ( $> 250$  U).

În evoluția bolii apar semne de vasculită sistemică: cutanate (purpură palpabilă, eventual evoluând spre microulceratii, erupție maculopapuloasă), cardiace (tahicardie excesivă, afectare miocardică cu eventuală insuficiență cardiacă), neurologice (polineuropatie periferică), sau semne generale (febră, slăbire, afectare semnificativă a stării generale).

La apariția vasculitei sistemice, astmul adesea se ameliorează spectaculos, pentru a reapărea atunci când vasculita este controlată.

Tratamentul astmului din sindromul Churg-Strauss se face cu rezultate foarte bune și rapide, cu corticosteroizi asociați sau nu cu ciclofosamidă. Tratamentele prea scurte pot să controleze AB, dar nu manifestările generale ale vasculitei.

**4. Aspergiloza bronhopulmonară alergică.** Fungii din genul *Aspergillus* – în special *A. fumigatus* – sunt implicați în producerea unor afecțiuni pulmonare, printre care și astm. Aceștia sunt microorganisme oportuniste, care prin intermediul sporilor inhalați și în raport cu capacitatea de apărare și de răspuns a gazdei, pot provoca la nivel pulmonar: 1) accese de astm; 2) aspergiloză bronhopulmonară alergică; 3) alveolită alergică tipică; 4) aspergilom.

Astmul apare în special la *persoane atopice*, în condițiile inhalării unei mari cantități de spori sau antigeni derivați din spori și hife. În aceleași condiții, unele persoane astmatice pot dezvolta o reacție specială de hipersensibilizare – aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) – iar indivizii fără astm o alveolită alergică tipică.

Aspergiloza bronhopulmonară alergică este produsă printr-o *reacție alergică bifazică – precoce și tardivă* – la *A. fumigatus* și rareori la *A. flavus*, *A. niger* sau *A. nidulans*. Ea se întâlnește de regulă la persoane astmatice sau cu astm cronic, sau la cei cu fibroză chistică. Rareori însă, ABPA se diagnostichează la persoane fără istoric de astm, dar care se dovedesc a fi atopice, la testele cutanate. Există, în fapt, un spectru larg de răspuns la antigenul aspergilar, de la simpla sensibilizare cutanată la persoane atopice, la sensibilizare cu simptome astmatice, la astm cu episoade ocazionale de ABPA, până la aspergiloză persistentă cu afectare pulmonară progresivă cronică.

ABPA se prezintă *tipic* ca un *astm sever*, febril cu eozinofilie accentuată și leziuni infiltrative pulmonare. Accesele de astm, survenind în special toamna și iarna, sunt severe, febrile, recurente și se însoțesc de expectorație caracteristică, vâscoasă și cu dopuri. Sputa este tipică, conține cilindri bronșici și dopuri mucoase, stigmat de astm (eozinofile, celule epiteliale descuamate) și micelii de *Aspergillus*.

*Examenul clinic pulmonar*, în afara modificărilor de astm, nu este evocator, dar *examenul radiologic toracic* descoperă leziuni pulmonare infiltra-

tive, nesegmentare, cu evoluție tranzitorie. Uneori modificările pulmonare sunt segmentare, sugerând blocarea bronhiilor prin dopuri mucoase și atelec-tazie consecutivă. Episoadele recurente de AB se asociază cu leziuni infiltra-tive, similare, uneori cu aceeași localizare sau cu localizări diferite.

*Examenul hematologic* tipic arată o eozinofilie periferică de minimum 500 elemente/mm<sup>3</sup>, dar sunt posibile și valori peste 1000 elemente/mm<sup>3</sup>.

*Testele de sensibilitate cutanată* pot ajuta substanțial diagnosticul. Un test de scarificare cu antigen aspergilar produce o reacție imediată de tip I, mediată prin IgE și blocată de antihistaminice, dar nu de corticosteroizi; un test intradermic produce mai tardiv, la 6-8 ore, o reacție de tip Arthus, medi-ată prin anticorpi IgG și complement și blocată de corticosteroizi.

La fel, un *test de provocare bronșică* cu antigen produce un răspuns bifazic: unul imediat, de tip astmatic, blocat de izoprenalină și cromoglicat și altul tardiv la 2-6 ore, cu acces de astm, variabil febră și infiltrate pulmo-nare, blocat de corticosteroizi.

*Explorarea biologică*, adesea necesară pentru diagnostic, pune în evi-dență valori crescute de IgE totale (> 2000 UI/l), IgE specifice și precipi-tine (IgG) față de *Aspergillus*, pozitive.

*Evoluția ABPA* este variabilă. Multe episoade de astm și infiltrate se rezolvă rapid, fără sechele pulmonare, după administrarea de corticosteroizi. Astfel de bolnavi urmează să fie tratați ca astmaticii obișnuiți, cu bronho-dilatatoare și eventual corticosteroizi inhalatori. Evoluția ABPA poate fi pre-lungită, cu apariția de modificări pulmonare cronice, de tipul bronșiectazi-ilor proximale și fibrozei apicale progresive, aspecte relativ caracteristice. Se consideră că astfel de leziuni sunt rezultatul unei reacții tardive – față de antigenul fungic – și a inflamației produsă de această reacție.

*Tratamentul ABPA* se face pentru perioadele acute cu bronhodilatatoare și corticosteroizi inhalatori, dar pentru forma cu infiltrate pulmonare recurente este necesară administrarea de corticosteroizi pe cale orală și durată prelungită. În astfel de situații corticosteroizii inhalatori nu sunt eficace, nu pătrund în concentrații suficiente la nivelul leziunilor pulmonare. Adesea, astmul com-plicat cu ABPA îmbracă aspect de AB corticodependent. Dacă ABPA nu se remite, uneori este necesară adăugarea la corticoterapie a medicației anti-micotice (ketaconazole sau chiar amfotericină B).

## DIAGNOSTICUL ASTMULUI BRONȘIC

Diagnosticul de AB parcurge, de obicei, trei etape: a) etapa de diag-nostic pozitiv; 2) etapa de diagnostic etiologic; 3) stabilirea severității bolii în funcție de criterii definite.

**Diagnosticul pozitiv** al AB se face pe baza unei triade:

– istoric sau prezența de simptome episodice de obstrucție bronșică (de ex. dispnee paroxistică însoțită de wheezing, constricție toracică sau tuse), manifestate, de elecție, în a doua parte a nopții sau matinal. Absența simp-tomelor în timpul examinării nu exclude diagnosticul de AB. Pot crește pro-

babilitatea de astm prezența rinitei sau dermatitei atopice sau istoricul familial de astm sau alergii;

– obstrucție bronșică, cel puțin parțial reversibilă, dovedită clinic și obiectivată spirometric. În cazul în care prin probe funcționale respiratorii se decelează obstrucție bronșică este necesar să se cerceteze cele două caractere specifice ale acesteia: reversibilitatea obstrucției (prin teste farmacologice de bronhodilație, folosind un beta agonist sau, mai rar, un test la corticosteroizi) și variabilitatea obstrucției (de regulă prin măsurarea PEF). O ameliorare cu peste 20% a parametrilor de obstrucție după bronhodilatator și/sau o variabilitate a PEF de peste 15% sunt specifice pentru AB. Gradul de reversibilitate indică de asemenea beneficiul, foarte probabil, al terapiei;

– excluderea altor diagnostice alternative (vezi „Diagnosticul diferențial”).

**Diagnosticul etiologic**, relativ dificil, are ca obiectiv principal investigarea sensibilizării atopice. În funcție de rezultatele acesteia, se poate afirma diagnosticul de AB extrinsec (mediat imun) sau de AB intrinsec. Simpla evidențiere a sensibilizării atopice nu este decisivă pentru diagnostic, întrucât acest fenomen are o mare prevalență în populație. Sensibilizarea atopică se diagnostichează pe baza testelor cutanate de tip imediat sau prin evidențierea IgE specifice în ser. Ponderea diagnostică a acesteia devine importantă, atunci când factorii declanșatori ai episoadelor astmatice sunt specific contu-  
rați.

Diagnosticul etiologic de certitudine al AB se poate face prin teste de provocare bronșică specifică (mai rar folosite).

**Aprecierea severității astmului** reprezintă o etapă obligatorie de diagnostic. La consensul de la Bathesda s-a propus pentru prima dată o stratificare a severității AB bazată pe date clinice (frecvența crizelor) și funcționale (variabilitatea PEF, gradul de reducere a VEMS față de valorile prezise) (tabelul VI). Pe aceste date AB a fost clasificat în astm ușor, moderat și sever.

Expert Panel II a făcut o nouă clasificare a severității astmului în: astm intermitent ușor, persistent ușor, persistent moderat și persistent sever (tabelul VII).

Criteriile folosite sunt frecvența simptomelor (zilnic, săptămânal), simptome nocturne și funcția pulmonară (folosind valorile PEF și variabilitatea sa).

Aprecierea severității astmului indiferent de clasificarea adoptată este extrem de utilă, întrucât tratamentul de fond al AB se stabilește în funcție de clasa de severitate.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul AB poate fi relativ ușor sau, mai rar, extrem de complicat. Dacă bolnavul este examinat în timpul unui acces de astm, examenul fizic pulmonar, răspunsul la bronhodilatatoare, istoricul cu accese repetate –

TABELUL VI

## Criterii pentru definirea severității astmului\*

*Astm ușor*

- Accese de astm rare, 1-2 pe săptămână
- Astm nocturn, foarte rar, 1-2 pe lună
- Pacient asimptomatic între accese
- VEMS > 80%
- PEFR < 20%

*Astm moderat*

- Exacerbări ale astmului > 1-2 pe săptămână
- Exacerbările pot afecta activitatea și somnul
- Astm nocturn > 2 accese/lună
- Simptome cronice, necesitând beta<sub>2</sub>-agoniști aproape zilnic
- VEMS 60-80%
- PEFR 20-30%

*Astm sever*

- Exacerbări frecvente
- Simptome respiratorii continui
- Manifestări astmatice nocturne frecvente
- Activitatea fizică limitată prin astm
- VEMS < 60%
- PEFR > 30%

\* Criteriile pentru definirea severității astmului sunt folosite pentru tratamentul „în trepte” al bolii.

PEFR = variabilitatea nictemerală a PEF

TABELUL VII

## Clasificarea severității astmului conform Expert Panel II

<i>Tip astm</i>	<i>Simptome</i>	<i>Simpt. nocturne</i>	<i>Funcție pulmonară</i>
Intermitent ușor	- Accese scurte < 2/săpt. - exacerbări scurte - perioadă intercritică asimptomatică	> 2/lună	- PEF > 80% - variabilitate PEF < 20%
Persistent ușor	- accese > 2/săpt., < 1/zi - exacerbările pot afecta activitatea	> 2/lună	- PEF > 80% - variabilitate PEF 20-30%
Persistent moderat	- accese zilnice, - utilizarea zilnică de beta-mimetice - exacerbări < 2/săpt. (pot dura zile)	> 1/săpt.	- PEF > 60% < 80% - variabilitate PEF > 30%
Persistent sever	- Simptome continue - Limitarea activității - Exacerbări frecvente	Frecvente	- PEF < 60% - variabilitate PEF > 30%

spațiate de intervale libere de simptome respiratorii – stabilesc ușor diagnosticul de astm. În afara acceselor de astm și a unor date de istoric necon-

cludente, medicul trebuie să apeleze la teste de măsurare a HRB nespecifice și foarte rar la teste de provocare inhalatorii. Explorările alergologice pot fi de asemenea utile.

*Diferențierea astmului de alte boli*, care au printre manifestări dispneea și wheezingul, poate fi dificilă. Lista afecțiunilor care se pot însoți de wheezing, și deci confunda cu astmul se găsește în tabelul VIII. Pe drept cuvânt s-a spus că „nu orice astm este și astm bronșic“.

TABELUL VIII

**Afecțiuni care intră în diagnosticul diferențial al astmului**

---

Insuficiența ventriculară stângă (în special astmul cardiac)
Bronșita cronică (bronșită astmatiformă)
Fibroza chistică (în special la copii)
Corpi străini bronșici
Obstrucția de căi respiratorii superioare (compresie extrinsecă, obstrucție intrinsecă etc.)
Tromboembolism pulmonar
Vasculite sistemice
Sindromul carcinoid
Sindromul de hiperventilație
Bronșiolita acută (infecțioasă, chimică), în special la copii

---

Astmul bronșic trebuie diferențiat în special la persoane vârstnice de *astmul cardiac și boala obstructivă pulmonară*. În insuficiența ventriculară stângă (IVS), dispneea cu aspect astmatiform se însoțește de semne asociate cardiace, care lipsesc în astm: tahicardie sau tahiaritmie, galop ventricular, eventual cardiomegalie, istoric de dispnee recentă – progresivă, sufluri cardiace etc. Bronhospasmul la cardiaci se întâlnește mai frecvent în IVS la bolnavii cu boală ischemică (infarct miocardic acut, infarct sechelar) sau la mitrali.

Astmul bronșic se confundă adesea cu *bronșita cronică* mai ales când astmul este cronic (însoțit sau nu de dispnee continuă). Diferențierea se face în primul rând pe istoric: la bolnavul astmatic, istoricul relevă accese de dispnee și wheezing, separate de perioade de liniște, pe când la bolnavul bronșitic, elementul dominant îl reprezintă tusea și expectorația cronică, accesele astmatice survenind ulterior, de obicei după câțiva ani de evoluție. În stadiile avansate, separarea este foarte dificilă; de oarecare folos pot fi datele de istoric, funcționale (de tip B, reversibilitate a obstrucției bronșice) și eventual răspunsul la tratament (tabelul IX).

La adulți sau vârstnici, astmul trebuie de asemenea diferențiat de *obstrucția de căi aeriene superioare* (tumoră laringiană, tumoră traheală, compresie sau invazie traheobronșică prin neoplasm bronșic cu extensie mediastinală, limfoame maligne etc.). În aceste situații dispneea este predominant inspiratorie, se poate însoți de stridor și cornaj, răgușeală și eventual de alte semne de compresie mediastinală. Examenul radiologic pulmonar poate fi util pentru diagnostic, dar în tumorile laringiene, de trahee sau de bronșie proximală, el poate fi normal.

TABELUL IX

## Diferențierea dintre AB și BPOC

Criterii	Astm bronșic	BPOC
Debut	- Brusc	- Progresiv
Clinic	- Accese dispnee parox. (pred. expiratorie) cedează la beta-mimetice	- Tuse ± expectorație - Tuse și expectorație variabilă - Dispnee progresivă, în ani, spre permanentă
Etiologie	- Frecvent atopie	- Fumatul - Factori profesionali
Sputa	- Seromucoasă, perlată	- Mucoasă purulentă cvasipermanentă
Rx. toracic	- Hiperinflație în criză	- Aspect variabil: normal, hiperinflație, desen bazal accentuat
ECG	- Tahicardie sinusală în acces - De obicei normal	- Semne variabile de CP cr., sau modificări prin hiperinflație pulmonară
Biologie	- Adesea IgE crescute, eozinofilie	- Sindrom inflamator variabil ± poliglobulie
Tratament	- Eficiență în criză a beta <sub>2</sub> -mimeticelor - Eficiența remarcabilă a CS inhalator - Uneori necesar CS sistemic - Antibiotice rar necesare	- Eficiența beta <sub>2</sub> -mimeticelor discutabilă - Eficiența discutabilă - Eficienți în exacerbări - Necesare în exacerbări

Uneori wheezingul și eventual ralurile expiratorii pot fi localizate la un hemitorace: în aceste situații trebuie căutate alte cauze de *obstrucție bronșică proximală* (corp străin, compresie bronșică localizată etc.).

În rare cazuri la adulți, *tromboembolismul pulmonar*, *tumorile carcinoidale* sau *vasculitele sistemice* se pot însoți de accese de dispnee astmatiformă, dar evaluarea completă a bolnavului permite identificarea diagnosticului adevărat.

## EVOLUȚIE. COMPLICAȚII

AB este o afecțiune care tinde să devină cronică și să aibă o evoluție imprevizibilă.

*Vindecarea* este rară; ea este posibilă în astmul infantil – cu dispariția acceselor la pubertate sau adolescență, în astmul recent instalat după o infecție virală sau în astmul alergic sau profesional, în care factorul de sensibilizare a fost precis identificat și complet îndepărtat.

Frecvent, mai ales în condițiile unei terapii corecte, astmul rămâne ca un *astm cu accese intermitente*, provocate de expunere la aer rece, infecții virale, efort etc.; în perioadele dintre accese pacientul rămâne aparent normal. Adesea însă, astmul cu accese sporadice tinde să devină un astm cronic, cu accese prelungite sau mai ales repetate, cu perioade intercritice libere scurte sau numai cu tuse, și cu răspuns incomplet la medicația bronhodilatatoare și antiinflamatoare. Factorii de agravare ai astmului în această etapă pot fi foarte diverși și nu mai pot fi controlați.



Starea de rău astmatic sau *astmul acut grav* poate apărea drept complicație atât în astmul cronic, cât și în astmul cu accese intermitente. Complicația poate fi precedată de o scurtă perioadă de astm instabil, cu HRB nespecifică foarte accentuată și cu variații mari nictemerale ale acesteia, în raport cu ritmul circadian al tonusului vagosimpatic. Astmul acut grav poate evolua fatal, prin insuficiență respiratorie sau tahiaritmii ventriculare, agravate de factorii iatrogeni (tabelul X).

TABELUL X

**Factori de risc pentru deces în AB (după Expert Panel Report II, 1997)**

---

Comorbiditate (boală cardiovasculară, BPOC)
Folosirea curentă sau renunțarea recentă la CS sistemic
Percepția necorespunzătoare a obstrucției bronșice și a severității sale
Istoric de exacerbare acută, severă
Spitalizare sau îngrijire de urgență pentru AB în ultima lună
Folosirea de droguri ilicite
Status socio-economic scăzut și rezidență urbană
Internare anterioară într-o unitate de terapie intensivă pentru astm
Intubație anterioară pentru astm
Sensibilizare la Alternaria
Probleme psihiatrice serioase sau psihosociale
Trei sau mai multe îngrijiri de urgență pentru astm în ultimul an
Folosirea de minim 3 dispozitive/lună de beta <sub>2</sub> -agoniști inhalatori, de scurtă durată

---

Evoluția astmului cronic este în bună parte corelată cu folosirea îndelungată și adesea abuzivă a corticosteroizilor. Supragreutatea, diabetul steroid, osteoporoza în special vertebrală, aspectul cushingoid, întârzierea în creșterea la copil, corticodependența sunt principalele complicații ale astmului cronic.

Alte complicații ale AB sunt relativ rare. Astfel, pe fondul unui astm vechi poate apărea o *aspergiloză bronhopulmonară alergică*. În perioadele de agravare a astmului se pot găsi leziuni infiltrative pulmonare sau leziuni atelectatice secundare.

*Pneumotoraxul spontan* – după accese de tuse – sau *pneumomediastinul* sunt de asemenea complicații posibile, grave ca evoluție, adesea tardiv diagnosticate sub eticheta de stare de rău astmatic.

La bolnavii cu astm cronic, la care s-a dezvoltat un astm intricat cu bronșită cronică sau astm „infecat” se poate instala o disfuncție ventilatorie severă, cu evoluție spre *insuficiență respiratorie* sau/și spre *hipertensiune pulmonară* și *cord pulmonar*.

**TRATAMENT**

Tratamentul AB reprezintă una din cele mai dificile probleme terapeutice pentru internist sau pneumolog din cauza extremei diversități a condițiilor etiologice, patogenice, clinice și evolutive sub care se poate prezenta bolnavul astmatic. Dificultățile sunt legate în primul rând de caracterul cronic

al bolii cu exacerbări acute, adesea produse de factori necontrolabili, precum și de imposibilitatea decelării unui factor etiologic, a cărei identificare ar permite controlul bolii. În aceste condiții tratamentul se bazează pe intervenția asupra mecanismelor patogenice, în măsura în care ele sunt cunoscute și interpretate. Atât timp cât astmul a fost considerat ca o afecțiune în care bronhoconstricția reprezintă elementul esențial al obstrucției bronșice, interesul major s-a concentrat pe terapia bronhodilatatoare. În prezent este evident că AB este o boală inflamatorie particulară, în care edemul, bronhoconstricția, hipersecreția de mucus și mai ales infiltratul celular inflamator contribuie variabil la obstrucția bronșică. Drept urmare, terapia patogenică în AB este în esență antiinflamatoare.

**Obiectivele terapiei** în astm sunt astfel multiple: 1) controlul manifestărilor acute; 2) prevenirea exacerbărilor și prevenirea dezvoltării unei obstrucții aeriene, ireversibile; 3) menținerea funcției pulmonare cât mai aproape de nivelul normal și a unui grad optim de activitate profesională și socială. Pentru realizarea acestor obiective, terapia astmului include câteva componente esențiale, care se regăsesc, diferențiat, în orice schemă de tratament: I. educația pacientului; II. controlul mediului și al triggerilor acceselor astmatice; III. tratamentul farmacologic; IV. imunoterapia.

## I. INFORMAREA ȘI EDUCAȚIA BOLNAVULUI

*Educația bolnavului astmatic* este de cea mai mare importanță pentru îngrijirea pacientului. Informarea și educația bolnavului este un proces continuu și individualizat, care trebuie să țină seama de multipli parametri: vârsta pacientului (probleme deosebite la copil și vârstnic), gradul său de înțelegere și de cultură, severitatea bolii, complexitatea măsurilor de tratament și urmărire etc. În orice împrejurări, bolnavul astmatic trebuie educat pentru a deveni un partener esențial în procesul terapeutic, adesea prelungit pe mai mulți ani sau zeci de ani. Dintre elementele importante despre care bolnavul astmatic trebuie să aibă *informații* cât mai *complete* și pe care să le folosească în îngrijirea sa, se numără:

- caracterul cronic al bolii, care poate fi stăpânită printr-o terapie corectă și controlată;
- observarea condițiilor individuale de exacerbare a bolii (triggeri profesionali, domestici, psihoemoționali, infecții etc.);
- semnele clinice de exacerbare și de gravitate deosebită (accese astmatice nocturne repetate, accese mai lungi, eficiența drogurilor mai mică etc.);
- folosirea, la domiciliu, a unor aparate simple de măsurare a PEF și a variabilității circadiene a acestuia, ca parametri simpli și obiectivi de agravare a bolii;
- obiectivele imediate ale tratamentului (încetarea rapidă a accesului) și obiectivele pe termen lung, care impun un tratament de fond, antiastmatic;

– cunoașterea tipurilor de medicație, cum și când trebuie folosită, doze și modalități de administrare, tipuri de medicamente interzise sau limitate (beta-blocante, aspirină, AINS, sedative etc.);

– situațiile – clinice și de explorare standard (PEF) – care indică agravarea astmului, impunând solicitarea ajutorului medical.

## II. CONTROLUL MEDIULUI

– *Controlul mediului și triggerilor acceselor astmatice* constituie o etapă esențială în tratamentul astmului. Acestea fie induc inflamația căilor aeriene, fie precipită obstrucția bronșică prin mecanisme directe sau indirecte.

Realizarea măsurilor legate de controlul mediului înconjurător constituie o operație grea, care necesită adesea observație prelungită, experimentări și eșecuri. În cazurile de reușite însă, aceste măsuri pot conduce la reducerea marcată a simptomelor, iar pe termen lung la descreșterea inflamației și HRB, sau chiar la vindecarea astmului.

Într-o primă etapă, trebuie căutați *agenții sensibilizanți din mediu*, în special alergenii. La persoanele atopice cu AB, alergenii din mediu sunt cauza majoră a HRB și apariția simptomelor este strâns corelată cu alergenii ambientali. Aceștia pot fi găsiți în locuință (praf de casă, alergeni de animale domestice etc.), la locul de muncă (numeroși alergeni din mediul profesional), în microclimatul regional (polenuri) sau în alte situații. Identificarea alergenilor sensibilizanți – prin mijloace specifice (prick test, dozări de IgE specifice, teste de provocare) – și mai ales evicția lor pot duce la controlul rapid al bolii sau la vindecarea sa.

*Triggerii bronhospastici* (sau cei care produc manifestările astmatice) adesea acționează conjugat cu cei care induc astmul. Aerul rece, efortul fizic, stresul psihoemoțional, expunerea la iritanți nespecfici inhalați, fumul de tutun sunt triggerii bronhospastici cei mai comuni. Ori de câte ori este posibil, ei trebuie eliminați sau în prezența lor, amplificată medicația bronhodilatatoare și antiinflamatoare.

Accesele astmatice pot fi adesea declanșate de anumite tipuri de *medicație sau de unele substanțe chimice*: beta-blocante (chiar selective), antiinflamatoare nesteroidiene, insecticide (inhibitori de colinesterază), aditivi alimentari (benzoat, metabisulfid, tartrazină), substanțe de contrast etc.; probarea implicării lor în astm este adesea dificil de făcut, dar la orice suspiciune aceste substanțe chimice trebuie eliminate.

## III. TRATAMENTUL FARMACOLOGIC

Stabilirea unui plan terapeutic, din care tratamentul farmacologic ocupă un loc central, constituie un capitol vast și cu numeroase necunoscute. Pentru terapia AB este necesar de a fi trecute în revistă: A. Medicația. B. Alegerea terapiei. C. Tratamentul formelor speciale de AB.

## A. MEDICAȚIA

Tratamentul farmacologic al AB comportă două tipuri de medicație:

a) *medicația de fond*, luată aproape zilnic, *à la longue* (timp prelungit), care are rolul să reducă frecvența exacerbărilor, să amelioreze funcția pulmonară, să reducă HRB și în final să amelioreze calitatea vieții pacientului (medicația denumită „controllers“). Medicamentele antiinflamatorii, și în special corticosteroizii inhalatori, reprezintă tipul de medicație care întrerupe dezvoltarea inflamației căilor aeriene și are o acțiune profilactică și supresivă. Agenții antialergici au și ei un rol antiinflamator limitat.

b) *medicația folosită în criză* (accesul) *de AB*, în care agenții bronhodilatatori au un efect major (medicația denumită „relievers“). În această grupă pe primul loc se situează beta<sub>2</sub>-mimeticele, urmate de medicația anticholinergică și de teofilină.

Tratamentul AB comportă particularități în modul de administrare a medicației. Pe lângă căile per os și parenterală (bolus, infuzie i.v.) medicamentele active sunt utilizate frecvent în forme inhalatorii. Acestea sunt fie de tip aerosoli umezi (prin nebulizare), fie de tip aerosoli presurizați (MDI = *metered – dose inhalers*), activate sau nu de respirație. Principala problemă a MDI o reprezintă efortul pacientului de coordonare a respirației cu momentul descărcării substanței active. O coordonare foarte bună permite pătrunderea substanței active în căile aeriene distale și un efect farmacodinamic optim. Dezavantajul administrării substanței active, pe cale inhalatorie, poate fi mult redus prin folosirea unui „spacer“, o cameră de volum, în care particulele de substanță activă sunt menținute în suspensie aprox. 3-5 sec., timp în care pacientul poate inhala relaxat medicamentul. Eficiența acestui sistem de administrare a medicației este semnificativă.

O alternativă la MDI o reprezintă agenții inhalatori sub forma de pulbere uscată. Aceștia au avantajul de a fi satisfăcători din punct de vedere ecologic (nu conțin clorofluorocarbon) și de a fi inhalați cu mai multă ușurință, dar în schimb, pot induce tuse iritativă.

Prin administrarea medicamentelor pe cale inhalatorie se obțin, de regulă, efecte rapide – prin mecanisme predominant locale – evitându-se parțial efectele adverse sistemice.

Nu toate substanțele active folosite în AB pot fi administrate inhalator (ex. teofilinele) și nici nu se pretează la prepararea unor forme inhalatorii.

A. **Medicația bronhodilatatoare** este cea mai folosită și cea mai veche medicație a astmului. În prezent în terapia astmului se regăsesc 3 tipuri de bronhodilatatoare, cu mecanisme de acțiune diferite.

1. **Medicamentele agoniste beta-adrenergice** reprezintă prima linie de tratament și cea mai eficace în accesul astmatic. În clinică se pot folosi 3 grupe de agonști beta-adrenergici: a) cu durată scurtă de acțiune (în medie 2 ore): Izoproterenolul, epinefrina; b) cu durată medie de acțiune (4-6 ore): salbutamol, terbutalină (Bricanyl), fenoterol (Berotec), metoproterenol, albu-

terol și pirbuterol; c) cu durată lungă de acțiune (medie 12 ore): salmeterol, formoterol. Din cele 3 grupe în mod curent se folosesc agoniștii beta<sub>2</sub>-adrenergici, cu durată medie de acțiune.

*Mecanismul de acțiune.* Efectul antiastmatic al beta<sub>2</sub>-agoniștilor este rezultatul unor variate acțiuni, care tind să scadă rapid obstrucția bronșică:

- relaxarea fibrelor bronșice și încetarea bronhospasmului;
- modularea (inhibarea) eliberării de mediatori din mastocite și bazofile;
- inhibarea eliberării de acetilcholină din nervii colinergici;
- creșterea *clearance*-ului mucociliar.
- descreșterea permeabilității vasculare și astfel a edemului parietal.

Principala acțiune este legată de activarea beta<sub>2</sub> receptorilor de pe fibrele netede musculare bronșice și de pe mastocite, deși beta<sub>2</sub>-receptorii se găsesc și pe epiteliul căilor aeriene, în peretele alveolar și pe glandele submucoase. Activarea receptorilor beta<sub>2</sub>-adrenergici duce la activarea adenilat ciclazei și creșterea concentrației intracelulare de cAMP. Aceasta, la rândul său, activează proteinkinaza A, care inhibă fosforilarea miozinei și scade concentrația intracelulară de Ca<sup>2+</sup> inducând astfel relaxare. Relaxarea musculaturii căilor aeriene se produce indiferent de spasmogenul implicat.

Beta<sub>2</sub>-agoniștii adrenergici cu durată scurtă de acțiune blochează răspunsul imediat la alergeni (efect bronhoprotectiv), dar nu au efect pe faza tardivă a răspunsului alergic și pe HRB (nu au efect inhibitor pe macrofage, eozinofile și alte celule inflamatorii) (tabelul XI). Beta<sub>2</sub>-mimeticele cu durată lungă de acțiune – salmeterol și formoterol – au același mecanism de acțiune și aceleași efecte cu cele de scurtă durată. Ele inhibă faza precoce a reacției astmatice indusă de alergeni, dar și răspunsul tardiv. Totuși studii biopsice au arătat că inflamația bronșică nu se modifică în cursul tratamentului cu acești agenți.

*Folosirea clinică.* Beta<sub>2</sub>-mimeticele cu durată scurtă de acțiune, în forma inhalatorie, reprezintă medicația de primă linie în criza de AB. În cazul MDI concentrația de substanță activă pe puff este de 100-200 μg. În accesele ușoare și medii se administrează, de regulă, 1-2 puff-uri. Efectul se instalează în câteva minute, este maxim la 30-60 minute și se menține 4-6 ore. Ele pot constitui singura medicație în AB cu accese sporadice. De asemenea sunt utilizate pentru profilaxia crizelor de AB induse de efort sau de diverși alergeni.

Folosirea beta<sub>2</sub>-mimeticelor numai pentru cuparea (întreruperea) acceselor astmatice, în diverse trepte de severitate a bolii este larg recomandată. Unii autori însă recomandă administrarea regulată de 1-2 puff-uri de 3-4 ori/zi, în treapta a II-a, III-a și a IV-a de tratament, cel puțin pe o durată de 1-2 săptămâni (vezi „Terapia în trepte”).

Administrarea per os a beta<sub>2</sub>-mimeticelor se face din ce în ce mai rar, din cauza acțiunii instalate mai lent, precum și a efectelor adverse.

În criza severă de AB care nu răspunde la beta<sub>2</sub>-mimetice cu durată scurtă de acțiune se poate recurge la administrare parenterală de epinefrină

sau izoprenalină. Epinefrina se administrează subcutan, la persoane tinere fără vreo problemă cardiovasculară, în doză uzuală de 0,3-0,5 ml din sol. 1‰.

Beta<sub>2</sub>-mimeticele cu durată lungă de acțiune au fost recomandate inițial în AB, atunci când terapia antiinflamatorie nu controla accesele nocturne. La ora actuală sunt folosite atât pentru controlul acceselor nocturne, dar și ca medicație asociată la pacienții insuficient controlați cu doze mici-medii de corticosteroizi inhalatori. Acest tip de beta<sub>2</sub>-mimetice nu sunt recomandate și folosite în criza de AB, datorită instalării lente a efectului lor.

*Efectele secundare* ale agoniştilor beta-adrenergici, depind de doză și calea de administrare. Ele sunt mai mari după administrare orală sau par-enterală și mai mici după inhalare. Tahicardie, palpitații, tremurături, nervozitate, hipokaliemie, uneori aritmii pot să survină la bolnavii care primesc medicamente pe cale inhalatorie, mai ales dacă dozele administrate sunt mari. La doze mari se pierde selectivitatea de acțiune a beta<sub>2</sub>-mimeticeleor. Abuzul de simpatomimetice a fost incriminat în creșterea mortalității în astm (înaintea aplicării tratamentului antiinflamator pe termen lung); dozele mari pot favoriza, la unii pacienți, inducerea unei stări de rău astmatic și agrava hipoxemia. În administrarea cronică de beta<sub>2</sub>-mimetice se poate dezvolta tahifilaxie (reversibilă) și toleranță.

2. **Metilxantinele** au un efect bronhodilatator mai slab decât al agoniştilor beta-adrenergici, dar au fost utilizate mult timp ca prima linie terapeutică în accesul astmatic. Principalele metilxantine curent folosite sunt teofilina și aminofilina, pe cale orală sau intravenoasă.

*Mecanismul de acțiune* este necunoscut, deși teofilina este întrebuințată ca antiastmatic de peste 50 ani. Dintre mecanismele prezumate a realiza bronhodilație sunt citate: a) inhibarea producerii de fosfodiesterază și creșterea indirectă a cAMP intracelular; b) antagonizarea receptorilor de adenzină; c) inhibarea eliberării de Ca<sup>2+</sup> intracelular și stimularea eliberării de catecolamine. Se pare că o parte din mecanismele enunțate sunt efective numai la concentrații plasmatiche mari de teofilină și care nu se realizează în terapia astmului.

Teofilina are o acțiune bronhodilatatoare medie; ea inhibă răspunsul imediat la alergen și parțial și răspunsul tardiv. Studii relativ recente au arătat că teofilina influențează inflamația cronică și are un efect modest asupra HRB.

*Folosirea clinică.* Administrarea de teofilină sau aminofilină este urmată de bronhodilație la 10-15 minute, după ce se realizează o concentrație serică de 10-15 µg/ml. Dispneea astmaticului se ameliorează în principal prin efect bronhodilatator, dar mai pot contribui la efectele astmatice, mai ales când teofilina este administrată regulat și profilactic: stimularea epurării mucociliare, ameliorarea contractilității diafragmului și probabil a mușchilor respiratori (cu fenomene de oboseală în astmul sever), stimularea centrală a ventilației.

Teofilina se folosește în administrare orală, în medie 10-13 mg/kg/zi, în special în astmul cronic, incomplet controlat cu beta<sub>2</sub>-agoniști inhalați sau/și corticosteroizi. Preparatele retard, din ce în ce mai folosite, în com-

primate de 300-400 mg, la 12 ore interval, sunt de preferat, producând efecte secundare mai mici. Administrarea teofilinei (în special în preparate retard) poate fi limitată numai seara la culcare, pentru prevenirea acceselor nocturne de astm sau a acceselor de la trezire, dimineța.

În accesele astmatice, ca și în astmul acut sever, aminofilina se administrează intravenos, dacă terapia cu beta<sub>2</sub>-agoniști nu a realizat controlul accesului de astm. Pentru a obține un răspuns rapid, trebuie realizată și menținută concentrația plasmatică eficientă (10-15 μg/ml), care se poate obține printr-o doză de încărcare de 5,6-6 mg/kg – perfuzată în 20-30 minute, urmată de o doză de întreținere, în perfuzie, de 0,4-0,6 mg/kg/oră. La adulții fumători, doza de întreținere este la limita maximă, dar în caz de insuficiență respiratorie, decompensare cardiacă sau hepatică, persoanele peste 70 ani, doza de întreținere trebuie limitată la 0,2 mg/kg/oră. În cazul bolnavilor care primesc teofilină per oral, este prudent să se administreze numai doze de întreținere în perfuzie sau numai 1/2 din doza de încărcare, urmată de doza de întreținere.

Indiferent de calea de administrare, eficacitatea antiastmatică a teofilinei este corelată cu nivelele sale plasmatică, deși efecte adverse pot să apară la doze uzuale când sunt prezente condiții care modifică metabolismul teofilinei.

Dozele trebuie scăzute când *clearance*-ul teofilinei este diminuat (vârstă peste 70 ani, febră, insuficiență respiratorie, insuficiență cardiacă, boală hepatică, administrare de cimetidină, eritromicină) și crescute, când *clearance*-ul său este amplificat (fumători, administrare de fenobarbital, rifampicină, fenitoin). Din cauza multiplilor factori individuali care pot afecta acțiunea terapeutică a teofilinei, este recomandată monitorizarea concentrației sale plasmatică cel puțin în câteva situații: în caz de administrare cronică, când apar reacții adverse la doze uzuale; în caz că nu se obțin efectele așteptate; în prezența condițiilor cunoscute că afectează metabolismul teofilinei.

*Manifestările supradozajului* cu teofilină sunt multiple și uneori periculoase. Greața și vărsăturile apar precoce; ele pot fi urmate de cefalee, stimularea centrului respirator și chiar convulsii. La bolnavii cu hipoxemie și/sau tratați cu beta<sub>2</sub>-agoniști, apar mai frecvent aritmii ventriculare amenințătoare și chiar moarte subită (în special în caz de administrare i.v. necontrolată).

Locul eufilinei în tratamentul astmului este pe cale de reevaluare. Ea poate fi folosită ca medicație complementară în accesul astmatic, în asociație cu beta<sub>2</sub>-agoniști inhalatori; constituie o medicație de bază în astmul cronic și este indispensabilă în starea de rău astmatic. În unele țări, eufilina continuă să fie primul medicament al crizei de astm, înaintea substanțelor beta-mimetice.

**3. Medicamentele anticholinergice**, ca atropina sau stramonium, au fost folosite de peste 100 de ani în tratamentul astmului, dar efectele lor secundare și eficiența limitată au dus la abandonarea utilizării lor. Bromura de ipratropium, bromura de oxitropium, administrate pe cale inhalatorie, nu produc efecte sistemice și sunt acceptate ca terapie, în unele forme de astm.

*Mecanismul principal de acțiune* constă în blocarea receptorilor muscarinici de la nivelul mușchilor netezi bronșici și inhibarea tonusului vagal cholinergic, având drept urmare bronhodilatația. Medicația anticholinergică blochează de asemenea reflexele bronhoconstrictoare produse prin iritanți inhalați sau alte condiții (fum, tutun, SO<sub>2</sub>) care stimulează receptorii vagali iritanți de la nivelul bronșiilor. Ea nu diminuează reacția precoce sau tardivă la alergeni, nu inhibă eliberarea de mediatorii din mastocite și nu are efect pe mediatorii eliberați din componentele celulare ale inflamației din astm.

În afara efectului bronhodilatator, anticolinergicele produc o reducere a secreției glandelor mucoase bronșice, care au stimulare cholinergică.

*Folosirea clinică* a bromurei de ipratropium este limitată, prin eficiența mai mică decât a beta<sub>2</sub> agonistilor și prin începutul acțiunii care este mai lent (30-60 minute). Doza eficientă inhalată în puff-uri este de 40 μg/de 4 ori pe zi (între 40-500 μg), dar durata relativ lungă a acțiunii (8-12 ore) compensează parțial efectul mai lent.

Indicațiile folosirii medicației anticolinergice în astm sunt limitate. De obicei se administrează în astmul cronic sever – în asociație cu altă medicație antiastmatică, în astmul asociat cu bronșită, în situațiile care impun reducerea dozelor de corticosteroizi și uneori în asociație cu beta<sub>2</sub>-agoniști în caz de exacerbare a astmului. Există preparate, folosite în astmul grav, care asociază bromura de ipratropium și salbutamol sau fenoterol. Folosirea bromurii de ipratropium sau alte preparate similare nu se însoțește de efecte secundare atropinice (gură uscată, retenție de urină, tulburări de acomodare) datorită slabei absorbții a medicamentului.

**B. Medicația antiinflamatoare** s-a impus ca un mijloc esențial în tratamentul astmului, după recunoașterea rolului central al inflamației în patogeniza bolii.

Corticosteroizii (CS), cromoglicatul disodic (CGDS) și nedocromilul sodic au efecte antiinflamatoare dovedite în astm, dar și alte alternative terapeutice mai recent aplicate, par să acționeze prin același mecanism. Medicația antiinflamatoare este folosită în principal pentru tratamentul de fond al astmului cronic, ca medicație profilactică pentru prevenirea exacerbărilor, precum și în terapia astmului acut sever (stare de rău astmatic).

1. **Corticosteroizii** reprezintă cea mai eficientă medicație antiinflamatoare în astm. Datorită posibilităților de administrare pe cale sistemică (per oral și parenteral) și mai ales pe cale inhalatorie, corticosteroizii își găsesc aplicare în aproape toate formele clinice de astm.

*Mecanismul de acțiune* al CS în astm este multiplu; ei acționează pe diversele componente ale răspunsului inflamator în astm și nu ca bronhodilatatori. Au fost propuse multiple mecanisme, de importanță variată: a) prevenirea migrării și activării celulelor inflamatorii implicate în reacția astmatică; b) reducerea producerii de citokine; c) interferarea cu metabolismul acidului arahidonic și sinteza de leucotriene și prostaglandine; d) reducerea transsudării microvasculare produsă de mediatorii inflamației; e) modularea activității (acțiune permisivă) beta-receptorilor.



CS nu inhibă eliberarea de mediatori din mastocite, așa cum fac agonistii beta-adrenergici, și nu previn reacția imediată la alergen. În schimb inhibă eliberarea de mediatori din macrofage și eozinofile și deci reacția tardivă la alergeni, precum și HRB. Reducerea HRB se face progresiv, în câteva luni, odată cu efectul antiinflamator deplin.

Mecanismul molecular al CS este corelat cu inducerea sintezei intracelulare de lipocortine, care inhibă producerea de fosfolipază și astfel descrește sinteza de leucotriene, prostaglandine și PAF.

*Folosirea clinică* a CS în astm este în concordanță cu efectele sale pe obstrucția bronșică: efectele pozitive nu se pot obține mai devreme de 6 ore (în medie 10-12 ore), astfel încât CS trebuie asociat altor tipuri de medicație antiastmatică în crizele acute, dar pot rămâne ca singura medicație în astmul cronic. Practica îndelungată în folosirea CS în AB a arătat că această medicație reduce simptomele, frecvența și severitatea exacerbărilor, ameliorează calitatea vieții și funcția pulmonară, diminuează remodelarea bronșică și HRB nespecifică.

*Terapia cu CS pe cale sistemică* este rezervată, în special, stări de rău astmatic sau astmului sever care nu răspunde la bronhodilatatoare beta-adrenergice.

În starea de rău astmatic și în crizele severe de astm, se poate recurge la *administrare intravenoasă*. Printre schemele recomandate menționăm: hidrocortizon 2 mg/kg ca un bolus inițial urmat de perfuzie de 0,5 kg/oră, pentru 24-36 ore; sau hidrocortizon 4 mg/kg i.v. ca doză de încărcare, urmată de administrare de 3 mg/kg la 6 ore, pentru următoarele 24-48 ore sau 15-20 mg metil prednisolon i.v. la 6 ore. Dozele mai mari nu au avantaje notabile, față de dozele convenționale și nu realizează reducerea manifestărilor astmatice mai rapid de 6 ore.

De îndată ce fenomenele obstructive severe se reduc, după 24-36 ore, se trece la administrarea de corticosteroizi per oral în doze de 40-60 mg prednison pe zi, în 2 prize (dimineata și la prânz) sau într-o singură priză dimineata. „Terapia maximală” per orală nu trebuie să depășească 5-7 zile.

Tratamentul cu *preparate orale* (prednison, prednisolon, metil prednisolon în doze echivalente) se întinde pe perioade relativ scurte de timp (2-3 săptămâni), dozele putându-se reduce la 1/2 la 5 zile. Schemele de tratament oral cu CS sunt extrem de variate, dar toate tind să administreze medicația, în dozele cele mai mici eficace, pentru perioadele cele mai scurte de timp posibil. Tratamentul oral trebuie înlocuit în scurt timp cu glucocorticoizi administrați pe cale inhalatorie.

În general folosirea orală a CS este rezervată pentru perioade limitate de timp cazurilor cu astm acut grav, după tratamentul parenteral și în astmul sever, până la reducerea simptomelor și controlul astmului cu beta-agoniști sau alte medicații antiastmatice. Uneori, în astmul cronic cu exacerbări acute repetate, sau în astmul corticodependent, este necesară o corticoterapie orală prelungită (de luni sau chiar ani); în aceste situații dozele zilnice de prednison nu trebuie să depășească 10 mg/zi, eventual administrate în zile alternative. Dozele pot fi crescute pentru scurtă durată, la exacer-

bările astmului, după infecții virale sau expunerea la agenți iritanți. Administrarea de CS per oral, pentru perioade prelungite, de luni sau ani, trebuie să reprezinte o situație de excepție, având în vedere efectele tot atât de favorabile obținute prin CS inhalatori, dar și efectelor adverse sistemice, adesea serioase.

Efectele sistemice ale tratamentului prelungit cu CS, oral sau parenteral, includ: Cushing iatrogen, diabet steroid, HTA, osteoporoză, suprimarea axului hipotalamo-pituitar-adrenal, hemoragii digestive superioare, cataractă, obezitate, miopatii, tulburări psihice etc. Evaluarea riscului corticoterapiei sistemice prelungite, trebuie făcută pentru fiecare caz în parte.

*Administrarea CS pe cale inhalatorie* reprezintă un progres important în tratamentul astmului; ei practic tind să înlocuiască corticoterapia orală prelungită și constituie o medicație indispensabilă în astmul cronic, cu accese frecvente. Avantajele lor țin pe de o parte de efectul antiinflamator local – rezultat din modificări în structura de bază a moleculei glucocorticoide –, și pe de altă parte de reducerea semnificativă a efectelor sistemice și de supresie corticosuprarenală.

În prezent sunt în uz pentru folosire inhalatorie 5 preparate: beclomethason dipropionat, triamcinolon acetonid, flunisonide, budesonide și fluticasone propionat. Toate au efect antiinflamator similar, deși budesonidul pare a avea cea mai mare activitate topică.

Corticosteroizii inhalatori se administrează de 2 ori pe zi, sau în astmul instabil de 4 ori pe zi. Mai importantă este doza zilnică administrată în puffuri; în prezent dispozitivele presurizate eliberează între 50 și 250  $\mu\text{g}$ /puff triamcinolon acetonid sau beclomethason, și dozele zilnice sunt 400-500  $\mu\text{g}$ , echivalente a 5-10 mg/prednison pe zi. În astmul grav sau în exacerbările astmatice se pot întrebuița până la 10 puffuri/zi (2 mg). Dozele mai mari nu realizează un control mai bun al simptomatologiei astmatice. Necesitatea de a depăși doza zilnică de 2000  $\mu\text{g}$  presupune practic indicația, cel puțin temporară, de corticoterapie sistemică.

În cazul întrebuițării prelungite sau cronice de CS inhalatori pot apărea efecte adverse locale: disfonie, candidoză orofaringiană, uneori tuse prin iritarea căilor respiratorii. Prevenirea candidozei orale se poate face printr-o igienă riguroasă a gurii, după inhalare. Doze de peste 1000  $\mu\text{g}$ /zi de beclometazonă dipropionat sau budesonide se pot asocia cu efecte sistemice (subțierea tegumentelor, supresia suprarenalei, inhibarea metabolismului osos). La copii chiar o doză de 400  $\mu\text{g}$ /zi de beclometazonă poate influența creșterea.

Utilizarea spacer-ului pentru corticoterapia inhalatorie reduce frecvența și amplitudinea efectelor locale, dar și a celor sistemice.

Există situații, incomplet explicate, de răspuns inadecvat la CS, deși majoritatea astmaticilor răspund la CS administrați pe cale sistemică în 3-7 zile. Răspunsul incomplet este corelat, mai frecvent cu doza insuficientă sau slabă aderență la medicație, cu expuneri excesive la alergeni sau iritanți, cu inflamația bronșică excesivă sau cu remodelare bronșică importantă și obstructie fixă. Uneori este prezentă o rezistență celulară rezultând dintr-o desensibilizare produsă de medicament sau o anomalie a receptorilor de CS, genetică sau urmând procesului inflamator (descreșterea densității receptorilor pen-

tru CS). Astfel de condiții pot explica lipsa de control al astmului, printr-o terapie cu CS, apreciată drept corectă.

2. **Cromoglicatul disodic (CGDS)** este un antiinflamator nonsteroidian inhalator folosit în special în prevenirea acceselor astmatice și uneori ca terapie precoce, de lungă durată.

*Mecanismul său de acțiune* este parțial cunoscut, CGDS inhibă eliberarea de mediatori din mastocite, ceea ce explică capacitatea sa de a bloca răspunsul imediat la alergen sau efort. El acționează foarte probabil și prin inhibarea reflexelor neurale cu punct de plecare bronșic, posibil pe fibrele senzoriale C implicate în bronhoconstricția neurală. Cromoglicatul inhibă nu numai reacția imediată alergică, dar și pe cea tardivă, acționând pe celulele inflamatorii implicate (macrofage, eozinofile, neutrofile). El previne bronhospasmul indus prin SO<sub>2</sub>, aer rece, efort, hiperventilație isocapnică, iar după administrare prelungită scade HRB la persoane atopice și non atopice.

Cromoglicatul se folosește cu pulbere inhalată, printr-un dispozitiv special, 20 mg de 2-4 ori pe zi. El nu este eficient în accesul astmatic, dar previne repetarea acceselor, în special la copii, dacă este administrat regulat; dovada eficienței medicamentului se poate obține după minimum 3 săptămâni de tratament. CGDS este de asemenea activ în prevenirea astmului de efort sau a celui indus prin factori iritanți. În astmul cronic poate avea un efect preventiv limitat, reducând HRB nespecifică și frecvența exacerbărilor și permițând reducerea dozelor de corticosteroizi sau chiar suprimarea lor. Unii autori recomandă folosirea CGDS în forme moderate de astm alergic, în asociație cu altă medicație antiastmatică. CGDS nu determină reacții adverse semnificative, în afară de tuse, după inhalarea pulberii active.

3. **Nedocromil sodic (Tilade)** este un alt antiinflamator non steroidian, folosit ca tratament profilactic în astm. Este de 4-10 ori mai activ decât CGDS, în prevenirea unor forme de bronhoconstricție acută, după expunerea la alergeni sau stimuli non imunologici de tip efort, SO<sub>2</sub>, adenosină. Nedocromilul inhibă activarea unui mare număr de celule inflamatorii (neutrofile, eozinofile, macrofage, mastocite, plachete) și previne răspunsul bronhoconstrictor imediat și tardiv la inhalarea de alergeni. La fel ca CGDS, reduce, după administrare prelungită, HRB (tabelul XI).

TABELUL XI

Efectele medicației antiastmatice pe procesele patogenice fundamentale din AB

Acțiunea	Medicament			
	Nedocromil	Cromoglicat	CS inhalator	Beta <sub>2</sub> -mimetice
Reacție alergică imediată	++	++	—	+++
Reacție alergică tardivă	+++	++	+++	—
Efecte antiinflamatorii	+++	++	++++	—
HRB	+++	++	+++	—
Bronhoconstricție de efort	++	+++	—	+++

— fără efect; ++ efect mediu; +++ efect puternic; ++++ efect foarte puternic

Experiența cu nedocromil este limitată. Medicamentul se administrează, ca terapie continuă, 4 mg de 2-4 ori pe zi (cale inhalatorie), în special în astmul cu instalare recentă, la copii și tineri, și posibil, ca medicație complementară în astmul corticodependent (ar permite scăderea dozelor orale sau inhalatorii de CS). Studii clinice la pacienți adulți cu astm au arătat că terapia cu nedocromil are un efect rapid pe simptome, ameliorează funcția pulmonară și reduce HRB nespecifică. Efectele terapeutice apar în câteva zile.

Tratamentul cu nedocromil sodic nu se asociază cu nici un efect advers semnificativ.

**C. Terapia alternativă.** În astmul cronic cu accese frecvente, în cel corticorezistent sau cel corticodependent, care necesită doze mai mari de 10 mg prednison pe zi sau în astmul cu efecte adverse medicamentoase importante, trebuie încercată o terapie alternativă. Sub această denumire se găsesc reunite medicamente cu acțiuni foarte variate (antiinflamatoare, imunomodulatoare, antialergice etc.) care sunt încă în stadiu investigațional clinic și de la care se așteaptă rezultate, în special, în astmul cronic sever. Câteva din acestea sunt într-o etapă de aplicare mai avansată sau au furnizat rezultate promițătoare.

**Ketotifenul** (Zaditen) este un antihistaminic, cu acțiuni complexe, folosit ca medicație profilactică în astm, în special la copii. El inhibă eliberarea de mediatori din celulele inflamatorii, în special din mastocite (stabilizator de membrane celulare), inhibă receptorii de PAF, are o acțiune antagonistă față de leucotriene și probabil o activitate slabă antiserotoninică și anticholinergică.

Se folosește în doză de 2-3 mg/zi, în 2 prize, în special în astmul de severitate medie la copii. Efectele benefice apar după minim 4 săptămâni, prin reducerea numărului acceselor astmatice și a medicației antiastmatice concomitente. Uneori la astmaticii corticodependenți ketotifenul permite reducerea semnificativă a dozelor zilnice de CS. Somnolența, efect secundar al ketotifenului comun cu al altor antihistaminice, se reduce după 1-2 săptămâni de tratament.

**Methotrexatul** a fost introdus mai recent în tratamentul astmului cronic sever, în special la bolnavii tratați cu CS în doze mari sau corticodependenți. Speranțele unei acțiuni antiinflamatoare, evidente în LES, polimiozită, poliartrita reumatoidă, la doze relativ mici de medicament, au impulsionat aplicarea methotrexatului și în AB.

Studiile experimentale au sugerat că methotrexatul ar acționa în astm prin inhibiția chemotaxisului pentru polinucleare, inhibiția activității interleukinei-1 și inhibarea eliberării de histamină din mastocite. În studii clinice însă, nu s-au găsit efecte antiinflamatoare, la biopsia bronșică sau LBA și nici scăderea HRB.

Criteriile de selecție ale bolnavilor astmatici pentru terapia cu methotrexat nu sunt încă stabilite. Medicația trebuie folosită numai ca o alternativă în astmul cronic sever, de obicei corticodependent sau în cazurile severe în care este consemnat eșecul terapiei complexe antiastmatice. Se vor exclude

persoanele tinere, precum și persoanele cu afecțiuni renale sau hepatice semnificative, sau cei cu imunodepresie sau discrazii sanguine.

Schema terapeutică este similară cu cea folosită în poliartrita reumatoidă: 7,5 mg per os în prima săptămână și apoi 15 mg pe săptămână (în 3 prize, la 12 ore interval). Se poate folosi administrarea i.m., într-o singură doză săptămânal. Durata tratamentului se întinde pe minim 6 luni, fiind necesar un control complet (hematologic, hepatic și pulmonar) la fiecare 2 luni. Efectele favorabile s-ar instala după câteva luni, cu reducerea exacerbărilor astmatice și a dozelor de CS. La întreruperea medicației, uneori se constată recurența simptomelor astmatice. Unii bolnavi astmatici nu răspund la terapia cu methotrexat.

**Sărurile de aur**, la fel ca methotrexatul, au fost testate la bolnavii cu astm cronic sever corticodependent. Rezultate mediocre au fost semnalate după mai multe luni de tratament, cu ameliorarea simptomelor astmatice, reducerea dozei zilnice de CS și scăderea HRB la metacholină.

Mecanismele potențiale de acțiune a sărurilor de aur în astm ar include inhibiția producerii de anticorpi, inhibiția eliberării de mediatori (în special leucotriene) și de enzime lisosomale.

Inițial, rezultate încurajatoare au fost obținute cu administrarea parenterală de aur thiomalat de sodiu, în doze similare ca în poliartrita reumatoidă, aprox. 1500 mg doză totală. Auranoftin – preparatul oral – în doză de 3 mg  $\times$  2 ori pe zi, administrat câteva luni, ar avea efecte similare.

**Hidroxiclороquina** a fost de asemenea recent recomandată ca o medicație potențial alternativă în astmul sever. Administrarea în doze zilnice medii de 200 mg, ar permite reducerea dozelor orale de CS.

Hidroxiclороquina ar acționa prin inhibarea activității fosfolipazei  $A_2$ , enzimă implicată în sinteza de prostaglandine și leucotriene.

**Dapsonul**, antiinflamator folosit în poliartrita reumatoidă, a fost de asemenea aplicat și în astmul sever corticodependent. Rezultatele sunt în curs de evaluare.

**Terapia imunomodulatoare**, cu doze mari de *gamaglobuline i.v.* sau administrarea de *ciclosporină* a fost testată la bolnavii cu astm cronic sever, necontrolat prin bronhodilatatoare agresive, terapie glucocorticoidă și eventual medicație antiinflamatorie alternativă. Rezultatele sunt limitate și neconcludente. Ciclosporina probabil este mai promițătoare, dar toxicitatea potențială și costul excesiv îi limitează drastic indicațiile. Ea inhibă răspunsul imun al limfocitelor T, interferând sinteza și eliberarea de citokine, precum și eliberarea de histamină și leucotriene de către celulele implicate în reacția astmatică.

**Antileucotrienele** reprezintă o nouă clasă de medicamente antiastmatice, cu rol predominant antiinflamator. Există 2 tipuri de substanțe active pe LT: inhibitori ai 5-lipooxygenazei (Zileuton) și antagoniști ai receptorilor cisteinil-leucotrienelor (zafirlukast, pranlukast, montelukast). Cisteinil-leucotrienele ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$  și  $LTE_4$ ) sunt mediatori foarte activi ai inflamației bronșice în astm. Ele au fost inițial descrise ca „slow reacting substance of ana-

phylaxis" (SRS-A). Ele se sintetizează din acid arahidonic pe calea 5-lipooxigenazei (fig. 4) și își exercită efectele principale prin receptorii de tip CysTL<sub>1</sub>: chemotaxic pentru eozinofile, stimularea secreției de mucus și producerea edemului și a bronhoconstricției. Rolul receptorilor CysTL<sub>2</sub> este incomplet precizat, dar se pare că produc efecte vasodilatatoare. În ansamblu leucotrienele sunt implicate în remodelarea bronșică din astm.

Antileucotrienele se administrează pe cale orală, în una sau mai multe prize. În țara noastră există o experiență cu montelukast (Singulair) 10 mg/zi, doză unică (de preferință seara) și cu Zileuton 600 mg/zi, în 4 prize. Dozele terapeutice recomandate pentru Zafirlukast sunt de 20-40 mg/zi în 2 prize și pentru pranlukast de 225-337,5 mg/zi în 2 prize.

Ambele tipuri de antileucotriene reduc bronhoconstricția indusă de alergen (reacția astmatică precoce și tardivă) și de efort, reduc HRB la stimuli nespecifici. Sub aspect clinic ele ameliorează simptomatologia și scad incidența exacerbărilor astmului, iar sub aspect funcțional îmbunătățesc funcția pulmonară (VEMS, PEF). Efectul de ameliorare a VEMS este cu atât mai mare, cu cât obstrucția bronșică inițială este mai severă.

Locul antileucotrienelor în strategia terapiei AB nu este încă precizat. Ele au fost mai ales indicate în prevenirea acceselor de astm produse de efort, aer rece, aspirină sau alte AINS, precum și în astmul ușor, moderat sau sever (în asociație cu CS inhalatori). Expert Panel II (1997) le recomandă ca a 2-a linie de tratament după corticoterapie (treapta a II-a și a III-a), dar unii autori cred că pot fi introduse din treapta I. În studiile de până acum, antileucotrienele asociate cu CS permit reducerea CS inhalatorii, în doze cât mai mici și reducerea sau evitarea corticoterapiei sistemice în exacerbări sau în AB sever.

Efectele adverse ale antileucotrienelor sunt relativ rare și în curs de evaluare (crampe abdominale, diaree, greață, creșterea transaminazelor). Pentru Zileuton au fost semnalate creșteri ale transaminazelor până la de 3 ori valoarea bazală, la aprox. 4,6% din cazurile tratate, preponderent în primele 3 luni. La Zafirlukast și montelukast, au fost semnalate, într-o proporție foarte mică (1 caz la 20 000/an), manifestări de tip vasculitic (Churg Strauss).

În ultimii ani s-a încercat **tratamentul cu anticorpi anti-IgG în astmul alergic moderat-sever**. În puține studii clinice (1999) s-au folosit anticorpi monoclonali anti IgE (rhu Mab-E25). Aceștia se leagă cu o parte din moleculă de IgE care interacționează ca un receptor IgE de înaltă afinitate de pe mastocite și bazofile, prevenind activarea acestor celule. În studii clinice s-a demonstrat că rhu MAb-E25 reduce răspunsul bronhoconstrictor precoce (la un alergen inhalat), dar și răspunsul alergic tardiv dirijat de celulele T. Cantitatea de eozinofile din spută scade de asemenea, ca și HRB, sugerând un efect antiinflamator de lungă durată.

În plan clinic, administrarea i.v. de rhu MAb-E25, de 2 ori pe săptămână, timp de 12 săptămâni, a redus semnificativ simptomele astmatice, a ameliorat calitatea vieții și a redus nevoia de bronhodilatatoare.

Studiile clinice publicate până în prezent sugerează că tratamentul cu anticorpi anti IgE poate fi folositor la pacienții cu astm sever care necesită CS oral. Un astfel de tratament ar permite reducerea dozelor de CS sau chiar întreruperea acestora, eliminând astfel efectele secundare numeroase care însoțesc corticoterapia de lungă durată.

### *B. TACTICA TRATAMENTULUI ÎN ASTMUL BRONȘIC. TERAPIA ÎN TREPTE*

Manifestările clinice și funcționale ale AB sunt de o mare diversitate, condiționate printre altele, de factorii individuali de exacerbare sau de răspunsul la tratamentul farmacologic. În astfel de condiții ale unei boli cronice, cu accese și exacerbări intermitente și adesea imprevizibile, este dificil de stabilit un plan standard de tratament. În ultimii ani, au apărut câteva ghiduri de tratament (SUA, Anglia), unele reactualizate, care diferențiază net *tratatamentul pe termen scurt* al accesului de astm (folosind medicație de tip „reliever“) de *tratamentul cronic* (folosind medicație de tip „controller“) care își propune să controleze boala. În plus s-au definit mai bine criteriile de severitate ale astmului și *principiile privind tratamentul cronic corelat cu severitatea bolii*. A fost elaborată concepția „*terapiei în trepte*“ a AB, care are drept bază severitatea astmului și definește pentru fiecare treaptă de severitate tipul optim de medicație și frecvența administrării sale. Pentru fiecare treaptă de tratament, trebuie identificată terapia minimă care controlează manifestările clinice astmatice, permite o activitate normală și realizează o funcție pulmonară normală.

*Obiectivele terapiei în AB* sunt bine precizate: obținerea unei condiții clinice stabile, pacient asimptomatic și funcție pulmonară cât mai aproape de normal (controlul bolii). Etapele pentru atingerea acestor obiective au fost semnalate anterior: educarea pacientului pentru un tratament corect și de lungă durată; eliminarea „triggerilor“; aprecierea severității bolii pe criterii clinice și prin măsurarea obiectivă a tulburărilor funcționale respiratorii; alegerea terapiei conform treptei de severitate a bolii; supravegherea medicală permanentă și folosirea medicației minime care păstrează pacientul stabil.

*Recomandările pentru tratamentul în trepte al astmului* au avut mici variații de la Consensul de la Bethesda (1992) până în prezent. Ultima recomandare a Expert Panel II (1997) este consemnată în tabelul XII.

Recomandările din tabelul XII necesită câteva sublinieri:

1) Pentru *tratamentul acceselor de AB*, indiferent de treapta de severitate (astm intermitent, persistent ușor, persistent moderat, persistent sever) se recomandă aproape exclusiv beta<sub>2</sub>-agoniști inhalator cu acțiune de scurtă durată. Ritmul lor de administrare variază de la „administrare la nevoie“ (în astmul intermitent), până la „cât este necesar“ pentru controlul simptomelor (în astmul persistent sever); pentru majoritatea cazurilor însă, administrarea de beta<sub>2</sub>-mimetice inhalator, este limitată „la nevoie“, dar nu mai mult de 3-4 ori pe zi.

TABELUL XII

## Recomandările Expert Panel II pentru tratamentul în trepte al astmului bronșic

Tipul de astm	Tratamentul în accese	Tratament prelungit
Astm intermitent	Beta <sub>2</sub> -simpatomimetice inhalator „la nevoie” Beta <sub>2</sub> -simpatomimetice inhalator sau cromonă înainte de efort sau expunere la alergen	Nu este necesar
Astm persistent ușor	Beta <sub>2</sub> -simpatomimetic inhalator, nu mai mult de 3-4 ori pe zi	CS inhalator 200-500 μg/zi sau cromoglicat/nedocromil sau teofilină cu eliberare lentă
Astm persistent moderat	Beta <sub>2</sub> -simpatomimetic inhalator, nu mai mult de 3-4 ori pe zi	CS inhalator 800-2000 μg/zi plus bronhodilatator cu durată lungă de acțiune (pentru simptome nocturne)
Astm persistent sever	Beta <sub>2</sub> -simpatomimetic inhalator (la nevoie), pentru simptome	CS inhalator 800-2000 μg/zi (sau mai mult) plus bronhodilatator cu durată lungă de acțiune CS per os

Obs.: CS = corticosteroizi; bronhodilatator cu durată lungă de acțiune = beta<sub>2</sub>-agoniști cu durată lungă de acțiune (salmeterol, formoterol) sau teofilină cu eliberare lentă.

Antagoniști de leucotriene se pot adăuga în astmul persistent ușor sau moderat, pe lângă altă medicație folosită pentru tratamentul prelungit (tip „controller”).

2) Pentru accesele de AB, declanșate de efort sau de alergeni definiți, se vor folosi preventiv beta<sub>2</sub>-agoniști cu acțiune scurtă sau cromoglicat, nedocromil.

3) Pentru tratamentul cronic al AB se va folosi ca medicație de bază, pentru formele persistente, corticosteroizii inhalatori, în doze progresive, corespunzător cu gradul de severitate a astmului. Această opțiune rezultă din concepția privind AB ca boală inflamatorie a căilor aeriene.

Excepția de la această regulă o constituie folosirea CS per os în astmul persistent sever, care nu a răspuns la medicația cu CS inhalatori în doză maximă și la medicația bronhodilatatoare (beta<sub>2</sub>-mimetice, anticholinergice, teofilină cu eliberare lentă). Dozele de CS per oral, variază între 0,5-1,0 mg/kg/zi, pentru o perioadă scurtă de 7-10 zile, până când simptomele sunt controlate. După această perioadă se recomandă reducerea dozelor la cel mai mic nivel posibil (de ex. 7,5-10 mg prednison, doză zilnică unică sau la 2 zile) sau mai bine folosirea de doze mari inhalatorii de CS, pentru a elimina sau reduce necesitatea de CS oral.

4) Folosirea de alte tipuri de medicație antiinflamatorie specifice pentru astm (cromoglicat, nedocromil, antagoniști ai leucotrienelor) poate fi recomandată în asociație cu corticosteroizii inhalatori, în special în astmul persistent ușor sau moderat.

5) Locul bronhodilatatoarelor cu durată lungă de acțiune beta<sub>2</sub>-mimetice (salmeterol, formoterol etc.), anticholinergice (ipratropium) sau teofilină cu eliberare lentă, se regăsește în toate formele de AB persistent (ușor, moderat, sever) dacă CS inhalator nu controlează boala.



O altă problemă importantă în stabilirea tacticii terapeutice privește alegerea *terapiei inițiale*, pentru a obține controlul astmului. În această privință există două tactici:

a) Începerea terapiei la o treaptă corespunzătoare severității astmului la pacient, în momentul evaluării. Dacă controlul astmului nu este realizat, după evaluarea corectitudinii tehnicii de administrare a medicației, complianței și evitarea factorilor „triggeri”, se crește cu o treaptă până la obținerea unui control (clinic și funcțional) adecvat.

b) Realizarea de la început a unei terapii maxime – la o treaptă înaltă – pentru a obține controlul rapid al astmului; ulterior se scade treapta sau treptele de tratament, la o terapie minimă care controlează boala. Treapta înaltă de terapie poate fi realizată adăugând CS oral la CS inhalator, cromoglicat sau nedocromil sau/și bronhodilatator de lungă durată sau folosind doze mari de CS inhalator.

În prezent prevalează opinia de a începe o terapie mai intensă (în raport cu treapta de severitate), pentru a suprima mai rapid inflamația specifică astmului și a obține astfel un control prompt al bolii.

În tratamentul pe termen lung, în raport cu evoluția manifestărilor astmatice, poate fi necesară trecerea la o treaptă inferioară de tratament – ceea ce este de dorit – („*step down therapy*”) sau la o treaptă superioară („*step up therapy*”). Prezența unuia sau mai multor indicatori de control insuficient al astmului (accese nocturne, creșterea numărului de accese pe săptămână sau a dozelor de beta<sub>2</sub>-mimetice, creșterea variabilității PEF, scăderea PEF sau VEMS), sugerează necesitatea de a crește treapta de terapie („*step up therapy*”).

### C. TACTICA DE TRATAMENT ÎN CONDIȚII SPECIALE

Există câteva situații de AB – în afară de astmul la copii sub 5 ani – care necesită abordări terapeutice speciale.

1. **Astmul la persoane vârstnice** poate coexista cu bronșita cronică și emfizemul pulmonar. Adesea este necesară o cură de 2-3 săptămâni de CS oral pentru a determina dacă obstrucția bronșică este reversibilă. Un răspuns pozitiv (obiectivat și spirometric) sugerează un beneficiu ulterior al terapiei antiastmatice.

Tactica terapeutică este, în mare, asemănătoare celei recomandate în astmul adultului, cu câteva nuanțe:

– administrarea de CS pentru perioade prelungite inhalator (în doze mari) sau oral, poate favoriza osteoporoza, scădea toleranța la glucoză sau antrena mai multe efecte adverse ale corticoterapiei;

– administrarea de preparate de teofilină poate exacerba unele manifestări cardiace preexistente (extrasistolie, tahicardie etc.), datorită riscului mai mare de supradozare (reducerea *clearance*-ului);

– folosirea beta<sub>2</sub>-mimeticilor, mai ales în asociație cu teofilina, sau în condiții de hipoxemie, poate determina manifestări cardiace (tahicardie, angină, extrasistolie).

**2. Bronhospasmul indus de efort.** În general la tineri, poate fi prevenit, printr-o perioadă „de încălzire” înaintea efortului.

Mai sigur, prevenirea se obține prin administrarea de 2-4 puff-uri de beta<sub>2</sub>-agoniști cu durată scurtă de acțiune, cu 5-30 min înaintea efortului. Efectele acestui pretratament durează 2-3 ore. Ca alternativă la beta<sub>2</sub>-agoniști, se poate administra preventiv, înaintea efortului, cromoglicat sau nedocromil (durata efectului 1-2 ore).

Tratamentul pe termen lung al astmului de efort se face cu medicație antiinflamatorie (CS inhalator, cromoglicat sau nedocromil), care reduce frecvența și severitatea bronhospasmului indus de efort.

**3. Astmul sezonier** (legat de sensibilizări specifice) poate fi prevenit prin terapie antiinflamatorie zilnică (CS inhalator, cromoglicat sau nedocromil), administrată înaintea debutului anticipat al simptomelor și continuată în tot timpul sezonului incriminat.

**4. Astmul la gravide** poate îmbrăca forme ușoare. Medicamentele folosite în astm sunt practic aceleași ca la femeia gravidă. Medicamentele cu risc potențial pentru fetus includ corticosteroizii (în doze mari), epinefrină, antibiotice (tetraciclină, sulfamide, ciprofloxacina), vaccinurile (cu virus viu) și imunoterapia.

**5. Pacienții cu astm care urmează să efectueze o intervenție chirurgicală.** Este necesară evaluarea evoluției astmului și a medicației folosite, în ultimele 6 luni. În cazul în care funcția pulmonară este mediu afectată, se poate folosi o cură scurtă de CS oral, în vederea ameliorării acesteia.

La pacienții care au primit CS oral, pentru o durată mai lungă de 2 săptămâni, în ultimele 6 luni, este necesară administrarea de 100 mg hidrocortizon i.v. la 8 ore, în timpul perioadei chirurgicale (24 ore) și reducerea rapidă a dozei în 24 ore, după chirurgie.

#### IV. TRATAMENTUL ASTMULUI ACUT GRAV

Tratamentul stării de rău astmatic sau al astmului acut grav care nu a răspuns la medicația corect administrată în 1-2 ore, trebuie efectuat în spital. Aproximativ 80% din exacerbările astmului cedează la tratamentul bronhodilatator în maxim o oră de la declanșare.

Este de preferat ca internarea să se facă de urgență într-o unitate de terapie intensivă respiratorie, având în vedere necesitatea evaluării dinamice și monitorizării, precum și complexitatea tratamentului inițial.

La internare este necesară o evaluare clinică și paraclinică, efectuată rapid și cu parametri preciși. Ea include: date de istoric, examenul clinic actual (pentru aprecierea parametrilor de gravitate), medicația anterior primită, ex. radiologic toracic (hiperinflație, eventual pneumotorax sau condensări pulmonare), electrocardiograma (în special peste 40 ani), examenul ga-

zelor sanguine, electroliții sanguini, glicemie. Pot fi de asemenea utile: examenul de spută, determinarea VEMS și PEF. Se recomandă ca inițierea terapiei de urgență să nu fie temporizată datorită explorărilor. Cu excepția gazometriei, celelalte investigații se pot efectua după relativa stabilizare a bolnavului.

Tratamentul astmului acut grav este în bună parte standardizat; el cuprinde măsuri suportive generale sau specifice, precum și tratament antiastmatic maxim. Supravegherea medicală în timpul terapiei trebuie să fie continuă, având în vedere posibilele complicații sau eventualele schimbări de plan terapeutic.

1. **Administrarea de oxigen** pe sondă nazală sau mască, cu un debit de 2-6 l/minut este obligatorie. Ea trebuie să realizeze o  $\text{SaO}_2$  mai mare de 90% sau  $\text{PaO}_2 > 80\%$  mmHg. În AB nu există riscul depresiei centrului respirator după oxigenoterapie, ca în insuficiența respiratorie a bolnavilor pulmonari cronici. Debite de oxigen mai mari pot produce o oarecare iritație bronșică și bronhoconstricție.

2. **Medicația bronhodilatatoare:** *Beta<sub>2</sub>-mimeticele*, având cel mai intens și rapid efect bronhodilatator sunt unanim recomandate ca medicație de primă linie. Forma de administrare este, de regulă, inhalatorie. Se preferă nebulizarea, pentru că bolnavul poate fi inapt în criza severă să-și coordoneze respirația cu administrarea de substanță activă și să nu poată efectua un inspir suficient de profund în cazul MDI sau al pudrelor uscate. Se recomandă câte o doză la fiecare 20 min. în prima oră, ulterior la fiecare oră până la ameliorare și după aceea la 4 ore, cu monitorizarea posibilelor efecte secundare. Unele studii au demonstrat o eficiență foarte bună a administrării de beta-mimetice prin MDI cu spacer. Această metodă presupune doze mari – 4-8 puff-uri deodată de substanță activă. A fost utilizată și bine tolerată chiar o doză totală de 1600  $\mu\text{g}$  de salbutamol sau 3200  $\mu\text{g}$  de fenoterol, în decurs de 90 min. la bolnavi fără hipoxemie severă. Asocierea de anticholinergic la administrarea prin nebulizare produce o bronhodilație mai puternică decât a fiecărui bronhodilatator dat separat; la această asociație se poate recurge înaintea administrării de aminofilină.

În exacerbările cu deteriorare funcțională foarte rapidă sau în cazul în care răspunsul la forma inhalatorie de bronhodilatatoare este nesatisfăcător, se pot administra beta<sub>2</sub>-agoniști s.c. sau i.m. (de exemplu epinefrina 0,3-0,5 ml din sol.1%). De excepție, și în cazuri selectate (persoane tinere fără cardiopatie cunoscută sau aritmii), se pot încerca în perfuzie i.v. izoproterenol, terbutalină sau salbutamol.

Comparativ cu terapia inhalatorie, administrarea de beta-agoniști s.c. sau i.v., se asociază cu mai multe efecte secundare cardiovasculare (tahicardie, aritmii, agravarea ischemiei preexistente), metabolice (hipopotasemie, acidoză) sau/și agravarea hipoxemiei arteriale preexistente.

*Anticholinergicele* (ipratropium), în asociere cu beta<sub>2</sub>-mimeticele inhalatorii, au efect aditiv asupra bronhodilației. Nu este recomandată adminis-

trarea unică a anticholinergicilor în astmul grav, deoarece efectul lor bronhodilatator se instalează lent și este inferior celui realizat de beta-mimetice.

**Aminofilina** i.v. este încă larg folosită în astmul acut grav, deși efectele sale bronhodilatatoare nu sunt superioare beta-agoniștilor. Administrarea în bolus inițial de 5,6 mg/kg și apoi în infuzie continuă (medie 0,5 mg/kg/oră), realizează în practică, cu toate controversele teoretice, o ameliorare respiratorie suplimentară. Aminofilina poate stimula centrul respirator și funcția musculaturii respiratorii și poate prelungi acțiunea beta<sub>2</sub>-mimeticelor. Este recomandată monitorizarea concentrației serice de aminofilină, care trebuie să se găsească în limite terapeutice (10-20 μg/ml), și urmărirea semnelor clinice de supradozare. Enprofilina, un alt derivat xantinic, cu efecte bronhodilatatoare superioare aminofilinei și efecte secundare mai mici, tinde să înlocuiască aminofilina i.v. în tratamentul astmului acut sever.

3. **Corticosteroizii.** Există o tendință actuală de a se administra corticosteroizi pe cale sistemică în toate formele de AB acut grav și în exacerbarile severe, și nu numai în cele care nu răspund la terapia bronhodilatatoare. De asemenea, față de recomandările anterioare (inițial administrare parenterală) se consideră că administrarea per os ar fi la fel de eficientă ca și calea i.v. și chiar preferabilă (mai puțin invazivă, mai ieftină). Calea i.v. rămâne rezervată cazurilor în care starea de conștiință este alterată sau există probabile tulburări de absorbție gastrointestinală. CS necesită aprox. 4 ore pentru a induce ameliorare clinică. Se începe cu doze de 1-3 mg/kg corp/24 ore de prednison sau cu doze echivalente de hemisuccinat de hidrocortizon (la 4-6 ore) sau metil-prednisolon și se reduce doza inițială la jumătate în decurs de 3-5 zile.

4. **Alte măsuri terapeutice** sunt adesea necesare în AB acut grav:

- *administrarea de antibiotice* se face, în practică, în multe cazuri, deși indicațiile sunt limitate: sputa purulentă (PMN în cantitate mare și nu eozinofile), complicații pulmonare, intubație și ventilație mecanică;

- *hidratarea parenterală* poate fi necesară în multe cazuri (pierdere de lichide prin respirație, transpirație), dar nu contribuie la influențarea evoluției crizei severe de AB;

- *fizioterapie*, pentru sistarea tusei și expectorației poate fi utilă în faza imediată de recuperare;

- *mucoliticele*, deseori recomandate pot fi greu tolerate de unii bolnavi în faza acută.

5. În îngrijirea bolnavului cu astm acut grav trebuie evitate unele erori terapeutice, printre care: administrarea de sedative sau tranchilizante (în afara măsurilor de ventilație mecanică), de mucolitice inhalatorii (care pot exacerba obstrucția bronșică), de corticosteroizi inhalatori sau cromoglicat (care nu sunt activi în această situație).

6. **Ventilația asistată**, într-un serviciu specializat, rămâne o alternativă terapeutică extremă. Indicațiile de intubare și ventilație mecanică se fac dacă sub terapie medicală corectă și completă, nu se obțin ameliorare clinică substanțială și parametri biologici acceptabili. Indicațiile principale sunt:

- $\text{PaCO}_2 \geq 50$  mmHg;
- $\text{PaO}_2 < 50\text{-}60$  mmHg;
- $\text{pH} < 7,3$ ;
- semne de deteriorare cardiovasculară (hipotensiune, tahicardie excesivă sau aritmii);
- detresă respiratorie intolerabilă;
- alterări ale stării de conștiență;
- barotraumă (ex. pneumotorax).

Modalitățile tehnice de ventilație mecanică și adăugarea de anestezice sau miorelaxante sunt de competența medicului reanimator. Serviciile care internează și tratează astmul acut grav trebuie să aibă echipe complete de personal antrenat și cu experiență, medicație diversă, facilități de evaluare și echipamente pentru resuscitare respiratorie și ventilație asistată.

## V. IMUNOTERAPIA SPECIFICĂ CU ALERGENI

Imunoterapia specifică în astm reprezintă o metodă terapeutică alternativă sau complementară, în continuă evaluare. Ea mai este cunoscută și sub termenii de „desensibilizare” sau „hiposensibilizare”.

*Principiul imunoterapiei* presupune inducerea „toleranței” (organismului) după administrarea de doze mici progresive de alergen la care pacientul este sensibilizat. Doza de antigen purificat se administrează subcutan, la intervale variabile de timp – de săptămâni sau lunar – și dacă se obțin rezultate, tratamentul se menține mai mulți ani (în medie 3 ani). În ultimul timp se folosesc și alte căi de administrare (orală, sublinguală, nazală, bronșică) pentru preparatele folosite în imunoterapie specifică.

*Mecanismele* prin care imunoterapia specifică acționează favorabil în manifestările de alergie respiratorie, inclusiv în astm, nu sunt elucidate. Teoria clasică (Cooke și colab., 1935) consideră că ea acționează prin formarea de „anticorpi blocați”. Aceștia au fost identificați ca IgG4 și ar avea calitatea de a se cupla sau de a schimba configurația epitopilor specifici, frânând astfel legarea acestora de IgE și declanșarea reacției atopice. În cursul imunoterapiei specifice titrul de IgE scade. O ipoteză actuală, foarte probabilă, presupune că imunoterapia specifică realizează un shift de la limfocitele  $\text{Th}_2$  (care promovează sinteza de IL 4) la limfocitele  $\text{Th}_1$  (care stimulează sinteza de interferon), cu reducerea secundară a fenomenului inflamator de la nivelul mucoasei bronșice (constatată pe piese biopsice).

Succesul imunoterapiei specifice în astm depinde de: a) selecția pacienților (manifestările astmatice trebuie să fie produse de un alergen bine precizat); b) de extracte standardizate cu alergen pur; c) experiența specialistului care efectuează tratamentul.

În prezent se obțin rezultate semnificative, prin imunoterapie cu polenuri, extracte standardizate de praf de cameră (cu alergen prevalent Dermatophagoides), extracte standardizate de Alternaria.

*Selecția pacienților pentru imunoterapie specifică trebuie efectuată cu extremă grijă. Indicațiile prioritare sunt în AB cu mediere imună dovedită la copii și la adulți tineri (între 5-35 ani), în forme medii de astm și în monosensibilizare.*

În timpul administrării injecțiilor, pacienții trebuie să fie asimptomatici, iar VEMS-ul să fie de minimum 70% din valoarea prezisă.

La aprox. 10-25% din persoanele tratate, pot apărea reacții locale imediate sau tardive (după 6-12 ore) sau reacții sistemice (astm, hipotensiune, angioedem etc.). Reacțiile generale trebuie tratate cu epinefrină 0,3-0,5 ml s.c. din sol. 1/1000 și CS pe cale sistemică.

Imunoterapia specifică este fără eficiență sau are contraindicații și riscuri în astmul non atopic, în astmul sever sau instabil, în astmul „infecțios” și în astmul cronic vechi, cu multipli triggeri alergici.

Imunoterapia specifică a bolnavului cu AB trebuie integrată într-o strategie terapeutică precisă. Ea poate fi luată în considerare dacă evicția alergenului nu este posibilă sau terapia farmacologică convențională nu controlează simptomele astmatice. Experții alergologi tind să acrediteze însă introducerea imunoterapiei specifice cât mai precoce, pornind de la ideea că în AB mediat imun, metoda modifică mecanismele primare ale inflamației alergice. Rezervele față de imunoterapie sunt totuși multiple: ea se adresează unor forme speciale de astm, tehnica de tratament este dificilă și se întinde pe o perioadă extrem de lungă, reacțiile secundare imunoterapiei pot fi frecvente, rezultatele sunt modeste. Studii largi populaționale, folosind criterii riguroase de evaluare a eficienței acestei terapii, vor răspunde acestor controverse.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BARNES P.J. et al. – Difficult asthma, *Eur. Resp. J.*, 1998, 12, 1209-1218.  
 BARNES P.J. et al. – Efficacy and safety of inhaled steroids in asthma, *Am.Rev.Resp.Dis.*, 1993, 148, S<sub>1</sub>-S<sub>26</sub>.  
 BOUSQUET J. et al. – Asthma: a disease remodeling the airways, 1992, 47, 3-11.  
 BUSSE W.W. – Role and contribution of viral respiratory infections to asthma, *Allergy*, 1993, 48: 57-61.  
 CHETTA A. et al. – Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease, *Chest*, 1997, 111, 852-857.  
 CRIMI E. et al. – Dissociation between airway inflammation and airway hiperresponsiveness in allergic asthma, *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 1998, 157(1): 4-9.  
 DRAZEN J.M. et al. – Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway, *NEJM*, 1999, 340, 197-206.  
 HILL J.M. et al. – Corticosteroid sparing agents in asthma, *Thorax*, 1995, 50, 577-582.  
 HOLGATE S.T. – The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history, *Lancet*, 1997, 350 (supp. II/5-9).  
 KALLENBACH J.M. – Determinants of near fatality in acute severe asthma, *Am.J.Med.*, 1993, 95, 265-272.  
 McFADDEN E.R. JR. – Asthma – În „Harrison's Principles of Internal Medicine”. Ed. by Fauci S.A. et al. 14-th Edition, Mc.Grow-Hill, 1998.

- MILGROM H. et al. - Treatment of allergic asthma with monoclonal anti IgE antibody, *N.Engl.J.Med.*, 1999, 341, 1966-1973.
- MILLER W. et al. - Laboratory evaluation and pulmonary function, J.B.Lipincott Company, Philadelphia, 1987.
- SAMSON A. et al. - Leukotriene modifiers in the treatment of asthma, *BMJ*, 1998, 316, 1257-1258.
- SUISSA S. et al. - A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta 2-agonists, *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 1994, 149 (3 Pt) 604-610.
- VANABLES K.M. et al. - Occupational asthma, *Lancet*, 1997, 349, 1465-1469.
- \*\*\* - National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Institutes of Health, pub. no. 97-4051, Bethesda MD, 1997.
- \*\*\* - Progress in allergy and clinical immunology, vol.3, Stockholm (Proceeding of XV th International Congress of Allergology and Clinical Immunology and the 1994 Annual Meeting of EAACI, Stockholm, June 26-July 1, 1994), Ed. Johansson SGO. Hogrefe and Huber Publishers, 1995.





## CAPITOLUL VII

# ALVEOLITELE ALERGICE EXTRINSECI

Prof. Dr. L. GHERASIM

Epidemiologie .....	211	Explorări paraclinice .....	215
Etiologie .....	212	Diagnostic .....	216
Patogeneza alveolitelor alergice ....	212	Prognostic. Tratament .....	217
Modificări morfologice .....	213	Bibliografie selectivă .....	217
Tablou clinic .....	213		

Alveolitele alergice extrinseci (AAE) sau pneumonitele prin hipersensibilizare (PH) sunt un grup de afecțiuni caracterizate prin inflamația pereților alveolari și a căilor respiratorii distale, produse prin inhalarea de material antigenic foarte fin dispersat. Inflamația alveolară și interstițială este rezultatul unui mecanism imun, în care sunt implicați antigeni cunoscuți. Boala poate îmbrăca aspect acut, dar când factorii sensibilizanti nu sunt cunoscuți și eliminați, apar forme subacute și cronice, în parte asemănătoare cu fibrozele interstițiale de alte etiologii.

**Epidemiologie.** Prevalența AAE este variată în diverse populații și regiuni, foarte probabil corelată cu tipul alergenului incriminat, frecvența și durata expunerii. Printre crescătorii de porumbei, o proporție de 8-30% dezvoltă o formă de boală, iar printre fermieri, simptome compatibile cu „boala fermierilor” se regăsesc la 0,5-5% din populația expusă.

Populația la risc – în parte legată de factorii profesionali – și sezonul în care apar manifestări de AAE, variază cu tipul etiologic de boală. De exemplu, „boala fermierilor” se întâlnește predominant în anotimpul rece (iarna sau la începutul primăverii), când fermierii folosesc pentru hrana animalelor fân stocat și în care s-au dezvoltat actinomicete termofile.

Un fenomen paradoxal în AAE se referă la faptul că acestea apar predominant la nefumători (80-90%), neobișnuit de ceea ce se întâmplă în alte boli pulmonare. Mecanismul acestui fenomen curios este necunoscut, dar probabil joacă un rol depresia răspunsurilor imune la antigeni, bine docu-

mentată la fumători. De notat, de asemenea, marea variabilitate de susceptibilitate la boală printre populațiile expuse și aparenta rezistență constatată la unii indivizi (fumători). Probabil joacă un rol diferențele de expunere și diferențele de răspuns ale gazdei (câștigate sau înnăscute).

**Etiologia** alveolitelor alergice extrinseci (AAE) este extrem de variată și factorii profesionali și ambientali joacă un rol esențial. Primul tip etiologic descris a fost plămânul de fermier, un tip de alveolită alergică produs de antigene inhalate din fânul contaminat cu mucegaiuri. Contaminarea acestuia se face, când este umed și păstrat necorespunzător, cu actinomicete termofile (*Micromonospora vulgaris* și *Micropolyspora foeni*) care produc material antigenic; spori cu dimensiune mică (între 1-5  $\mu$ ) sunt inhalați când sunt folosite în timpul iernii, stocurile de fân. Ulterior s-au descris numeroase condiții etiologice asociate cu AAE. Dintre acestea multe sunt profesionale și sunt legate de inhalarea de alergene vegetale sau animale, în timpul unor activități profesionale specifice sau efectuate în timpul liber. Astfel, au fost identificate: bissinoza, bagassoza, plămânul crescătorilor de păsări, plămânul lucrătorilor cu malt, detergenți, paprika, boala brânzarilor, boala muncitorilor cu lemn exotic etc. Alveolite alergice au fost semnalate după inhalarea de medicamente și mai ales de pulbere de retrohipofiză, iar în ultimul timp după folosirea climatizoarelor și umidificatoarelor.

Antigenele care produc alveolite alergice sunt substanțe organice, de origine vegetală sau animală (în general suport pentru actinomicete, fungi sau acarieni) sau substanțe anorganice care joacă rol de haptene. Printre antigene se găsesc actinomicete (forme speciale de bacterii), fungi, acarieni, resturi proteice, medicamente, substanțe chimice (tabelul I).

**Patogeneza alveolitelor alergice** este imună, deși nu sunt precizate în toate cazurile, tipurile de reacții imune implicate.

Inițial s-a considerat că AAE se produc printr-o reacție de tip III; ca rezultat al inhalării de alergene, s-ar produce anticorpi serici de tip precipitine și o reacție mediată prin complexe imune la nivel alveolar și bronșioar. Ulterior s-au adunat numeroase contraargumente față de acest tip de reacție: prezența de anticorpi serici precipitați este dependentă de expunerea la antigen, dar nu de existența bolii; lipsa de corelație dintre prezența anticorpilor serici și anomaliile funcționale pulmonare; absența consumului de complement în timpul expunerii acute. La acestea trebuie adăugate anomaliile morfologice pulmonare care nu sunt similare cu cele produse în boala prin complexe antigen-anticorpi (vasculită), ci sunt de tipul întâlnit în hipersensibilitatea de tip întârziat (granuloame).

Antigenele inhalate, de obicei de dimensiuni mici, pot fi retenționate în plămân pentru o mai lungă perioadă de timp și pot afecta direct (enzimatic sau toxic) structurile pulmonare sau/și indirect prin activarea complementului și macrofagelor.

Foarte probabil, în constituirea leziunilor subacute și cronice intervine o reacție de hipersensibilitate întârziată. În lichidul de lavaj bronhoalveolar se găsesc un număr mare de limfocite de tip T, a căror activare favorizează formarea de granuloame și apoi de fibroză.

TABELUL I

## Tipuri etiologice principale de AAE

Boala	Sursa de antigen	Antigenul
Plămânul de fermier	Fân, cereale contaminate	<i>Micropolyspora foeni</i> <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>
Boala cultivatorilor de ciuperci	Compost contaminat	Idem
Bagassoza	Bagassă la prepararea zahărului	<i>T. vulgaris</i> <i>T. sacheri</i>
Bissinoza	Bumbac	Antigen vegetal
Plămânul lucrătorilor de malț	Orz și malț contaminat	<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus clavatus</i>
Pneumonite prin lemn exotic	Rumeguș de lemn	Fibre de lemn
Boala spălătorilor de brânză	Brânză fermentată, contaminată	<i>Penicillium casei</i>
Boala lucrătorilor cu paprica	Ardei	<i>Acarus siro</i> <i>Mucor stolonifer</i>
Boala cultivatorilor de tutun	Tutun contaminat	
Pneumonita crescătorilor de păsări	Pene, pulberi din dejecții	Extrakte proteice
Pneumonită prin pulbere de retrohipofiză	Hipofiză heterologă	Proteine de origine bovină sau ovină
Pneumonita morarilor	Cereale și făină contaminate	<i>M. foeni</i> <i>T. vulgaris</i>
Pneumonite prin aparate de umidifiere și climatizare	Instalații speciale	
Pneumonie prin detergenți	Detergenți cu enzime	<i>Bacillus subtilis</i>

În modelele animale de AAE, celulele T și macrofagele sunt celule centrale în inducerea modificărilor morfologice. Citokinele derivate din macrofage, ca IL-1alfa, IL-6, TGF și TNF-alfa joacă un rol deosebit în constituirea leziunilor histologice (inflamație, granuloame, fibroză).

**Modificările morfologice pulmonare** sunt similare, indiferent de etiologia AAE. Leziunea inițială acută se caracterizează prin aflux de polinucleare în alveole și în căile aeriene mici, realizând un aspect de bronșioloalveolită diseminată. Leziunea precoce este urmată de un influx de celule mononucleare în pereții alveolari și formarea de granuloame intralobular și la nivel bronșioloalveolar. Granuloamele nu se cazeifică și cuprind uneori fibre de origine vegetală. În faza cronică a AAE, se constituie o fibroză difuză, predominant în câmpurile pulmonare superioare, care poate realiza în final un aspect „în fagure de miere“, similar cu cel întâlnit în fibrozele interstițiale difuze idiopatice.

## TABLOU CLINIC

Aspectul clinic al AAE este variat și este dependent în primul rând de frecvența și intensitatea expunerii la antigenul incriminat, dar și de reacția

gazdei. Cea mai frecvent întâlnită este forma acută, dar AAE pot îmbrăca aspect subacut și cronic, când expunerea antigenică este prelungită și de obicei de nivel mediu sau mic.

**Forma acută** este ușor de recunoscut, din cauza simptomelor instalate brusc, în condiții specifice. După o perioadă de sensibilizare de durată variată (săptămâni sau luni), cu ocazia expunerii la pulberi organice sau vegetale specifice, apar la 6-8 ore, manifestări acute de tip pseudogripal sau pseudo-infecțios cu febră, dureri musculare, cefalee, tuse seacă și dispnee. Accesul dispneic acut poate sugera un acces astmatic, dar la examenul fizic se găsesc raluri crepitante difuze, expresie a alveolitei, de obicei fără sibilante sau *wheezing*. Severitatea și durata simptomelor generale și respiratorii depind de intensitatea expunerii. La nivele mici de expunere acută, simptomele sunt ușoare și se șterg în câteva ore sau zile. În caz de expunere intensă, răspunsul poate fi sever, necesitând mai multe zile sau chiar săptămâni pentru obținerea remisiunii.

În cazuri excepționale, poate apărea o insuficiență respiratorie severă, cu hipoxie, hipocapnie și opacități alveolare difuze – la examenul radiologic – care necesită terapie intensivă respiratorie.

Legătura cauzală între expunerea la pulberi, praf sau microclimatul specific, și apariția manifestărilor respiratorii, poate fi inițial ignorată dar ulterior persoanele afectate recunosc ușor această relație. De obicei evitarea unei noi expuneri, permite dispariția rapidă a manifestărilor respiratorii, fără tulburări reziduale.

**Forma subacută** apare insidios după mai multe săptămâni de expunere la nivele mici de alergen. Ea poate continua manifestările acute respiratorii, sau se poate constitui progresiv, cu tuse persistentă, dispnee progresivă, subfebră și manifestări generale (slăbire, inapetență), sugerând tuberculoza pulmonară.

**Forma cronică**, mai rară, are manifestări de boală cronică pulmonară cu tuse, dispnee progresivă și pierdere ponderală. Tulburările sunt asemănătoare cu emfizemul pulmonar sau fibrozele interstițiale difuze. Cu progresia bolii, apar hipoxia, hipertensiunea pulmonară și eventual insuficiența cardiacă dreaptă.

O proporție (20-40%) dintre pacienții cu AAE în forma cronică au inițial simptome de bronșită cronică, adesea fără densificări pulmonare la examenul radiologic standard toracic. Cum majoritatea pacienților cu AAE sunt nefumători și nu au alte cauze pentru dezvoltarea bronșitei, apariția unor manifestări clinice de acest tip trebuie considerate a fi rezultatul prezenței unei AAE.

Simptomele și semnele formelor acute, subacute și cronice de AAE nu sunt specifice și se aseamănă cu pneumoniile infecțioase, sarcoidoza, boli collagen-vasculare, reacții pulmonare la medicamente sau fibroza interstițială difuză idiopatică. Adesea numai istoricul unor episoade de boală repetitive și stereotipe, apărând după expunerea într-un mediu particular, permite suspiciunea întemeiată de diagnostic de AAE pe care datele paraclinice o confirmă.

## EXPLORĂRI PARACLINICE

1. **Explorarea biologică uzuală** este nespecifică și arată leucocitoză și limfopenie, după expunerea acută. De regulă sunt prezente modificări inflamatorii nespecifice (creșterea VSH, proteina C reactivă, imunoglobulinele serice).

2. **Explorarea pulmonară** necesită adesea metode de complexitate progresivă.

– *Examenul radiologic pulmonar* poate fi sugestiv. În forma acută, imaginea pulmonară poate fi normală, dacă manifestările clinice sunt ușoare și tranzitorii. Mai adesea apar densități (opacități) difuze, incomplet delimitate, de tip alveolar, dispuse cu predilecție în lobii inferiori sau microopacități miliare, granulare, în aceleași regiuni. Caracteristică este rezoluția lor completă, rapidă, odată cu dispariția manifestărilor clinice. Boala cronică realizează aspect de fibroză interstițială, predominant în lobii superiori, cu densități nodulare sau reticulonodulare. Odată cu progresia sa apare aspect de „plămân în fagure de miere” sau fibroză extensivă. Rareori se pot găsi adenopatii hilare și revărsate pleurale mici sau pahipleurită.

– *Modificările pulmonare din PH* pot fi mai bine identificate prin *examenul CT*. În formele cronice, se găsesc multipli noduli centrilobulari cu diametru de 2-4 mm, răspândiți în câmpurile pulmonare, ca și arii bine delimitate de hipertransparență (lobuli hiperinflați prin bronșiolele obstruate). În formele tipice, evaluate de AAE, imaginile obținute prin CT seamănă cu cele întâlnite în fibroza interstițială difuză idiopatică.

– *Explorarea funcțională respiratorie* arată o disfuncție restrictivă, cu reducerea volumelor pulmonare, a complianței și capacității de difuziune (transfer al gazelor). Pot fi prezente hipoxemia (în special de efort) și hipocapnia. Anomaliile funcționale devin mai importante cu progresiunea bolii. În stadiile cronice, disfuncția ventilatorie este mixtă.

Aproximativ 20-40% din pacienții cu AAE au o creștere a reactivității căilor respiratorii, nespecifică, și care poate fi corelată cu creșterea numărului de mastocite în plămân (și eventual în lichidul LBA) sau cu injuria epiteliului bronșic. La o proporție din pacienți (5-10%) apar simptome astmatice, dar atât hiperreactivitatea bronșică cât și astmul tind să scadă după încetarea expunerii la antigen.

– *Lavajul bronhoalveolar* este folosit din ce în ce mai mult, pentru evaluarea diagnostică. În lichidul de LBA se constată o limfocitoză (tipic de 40-80%), atunci când LBA se realizează la 5 zile sau mai mult după ultima expunere la antigen. În caz de expunere foarte recentă la antigen (< 48 ore), în lichidul de LBA se găsesc multe neutrofile. Limfocitoza în lichidul de LBA este predominant CD3<sup>+</sup> și cu o creștere relativ a CD8<sup>+</sup>, astfel încât raportul CD4/CD8 < 1. Multe din celulele CD8<sup>+</sup> exprimă CD57, marker al celulelor citotoxice și de asemenea CD25 (receptor de IL-2) și alți markeri de activare. De asemenea concentrația de IgA, IgM și

IgC și albumină este crescută în LBA, probabil ca rezultat al inflamației pulmonare.

– *Biopsia pulmonară*, transbronșică sau pe cale chirurgicală este rareori indicată, pentru a diferenția AAE de alte alveolite fibrozante sau leziuni granulomatoase. Aspectele histologice obținute, deși distinctive în faza acută, nu sunt patognomonice, astfel încât lavajul bronhoalveolar se dovedește mult mai folositor.

3. **Investigații imunologice.** Studiul precipitinelor serice față de antigenele suspectate reprezintă o etapă importantă de diagnostic biologic. Ele se pun în evidență prin imuno-electroforeză, prin dubla difuziune în geloză sau prin tehnici imuno-enzimatic. Precipitinele persistă mai multe luni după episodul acut, permițând un diagnostic retrospectiv al afecțiunii. Prezența precipitinelor, într-un context clinic evocator are valoare diagnostică, dar ele indică în fapt numai expunerea la antigen și nu prezența bolii. Testele cutanate, testele *in vitro* de hipersensibilitate mediată celular au valoare limitată. Când diagnosticul este îndoielnic, se pot folosi teste de provocare inhalatorii cu antigenele suspectate, dar numai în centre cu experiență, întrucât reacțiile pozitive pot fi impredictive.

## DIAGNOSTIC

AAE se bazează pe istoric, cu expunerea la un antigen cunoscut, pe tabloul clinico-radiologic, apărând într-un mod similar, rapid rezolutiv și pe prezența de precipitine serice față de antigen. Prezența unui procent semnificativ de limfocite (>40%) în lichidul de LBA este sugestivă de pneumonită sau hipersensibilizare, deși și alte procese patologice pulmonare pot produce o limfocitoză similară. Deseori este nevoie să se elimine alte condiții patologice, care produc un tablou radioclinic similar: edem pulmonar acut, determinări pulmonare în boli collagen-vasculare, pneumonii infecțioase cu etiologie particulară, determinări pulmonare induse de medicamente, aspergiloză alergică bronhopulmonară, alveolite fibrozante idiopatice sau secundare, pneumonioză etc.

Forma acută a AAE se poate confunda cu sindromul toxic prin pulberi organice. Acesta urmează unei expuneri intense la pulberi organice, nu are o bază imunologică și este produs de o endotoxină. Afecțiunea apare după o expunere intensă, cu febră tranzitorie, mialgii și variabil simptome respiratorii. Spre deosebire de AAE examenul radiologic este normal, iar precipitinele serice sunt absente.

Unii autori au stabilit criterii majore și minore de diagnostic pentru pneumonitele de hipersensibilizare (tabelul II). Diagnosticul este confirmat dacă pacientul îndeplinește toate cele 3 criterii majore și cel puțin 4 din criteriile minore; este necesară eliminarea altor boli care produc simptome similare. Aspectul radiologic pulmonar poate fi normal, dacă aspectul histologic pulmonar este compatibil cu pneumonita de hipersensibilizare.

TABELUL II

**Criteriile de diagnostic pentru pneumonita de hipersensibilizare***Criterii majore*

1. Istoric de expunere la un antigen corespunzător sau detectarea anticorpilor în ser
2. Simptome compatibile cu pneumonita de hipersensibilizare
3. Date compatibile cu pneumonita de hipersensibilizare la ex. Rx. toracic sau CT

*Criterii minore*

1. Raluri bazale bilateral
2. Scăderea capacității de difuziune
3. Hipoxemia arterială, în repaus și efort
4. Ex. histologic pulmonar compatibil cu PH
5. Provocare naturală pozitivă
6. Limfocitoză în lichidul de LBA

**PROGNOSTIC. TRATAMENT**

Prognosticul variază în raport cu tipul clinic și etiologic al pneumonitei de hipersensibilizare. Diferențele de evoluție sunt, foarte probabil, datorate tipului și naturii expunerii (acute sau cronice). Eliminarea expunerii la antigenele incriminate reprezintă măsura terapeutică cea mai bună. Rezoluția simptomelor și modificărilor obiective se produce în câteva zile (pentru formele acute) sau, uneori, în câteva luni (pentru formele cronice). Modificările clinico-radiologice și funcționale avansate (fibroza pulmonară) nu mai sunt reversibile, chiar după eliminarea expunerii. Probabil o proporție de 10-30% din pacienți, dacă expunerea persistă, progresează spre fibroză pulmonară difuză, cu hipertensiune pulmonară, cord pulmonar și deces prematur.

Antihistaminicele, bronhodilatatoarele și hiposensibilizarea specifică nu sunt elemente terapeutice utile. Formele acute simple de boală se rezolvă spontan, prin eliminarea expunerii la alergen și tratament simptomatic. În caz de manifestări acute severe se folosesc glucocorticoizi – prednison – 1 mg/kg/zi pentru 7-14 zile – și oxigenoterapie. În formele subacute și cronice se va folosi corticoterapie prelungită până la ameliorarea semnificativă funcțională și radiologică (aprox. 4-6 luni). Glucocorticoizii inhalatori, antiinflamatoarele nesteroidiene și imunomodulatorii sistemici nu au indicație în pneumonitele de hipersensibilizare.

**BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

- COLEMAN A. și colab. – Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis, *Am. J. Surg. Pathol.*, 1988, 12, 514-518.
- CURTIS J.L., SCHUYLER M. – Immunologically Mediated Lung Diseases – In: *Textbook of Pulmonary Diseases*, Ed. Baum G.L. și colab., sixth edition, Lippincott Raven, 1998.
- DRENT M. și colab. – Bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis: effect of time elapsed since antigen exposure, *Eur. Resp. J.*, 1993, 6, 1276-1281.

- HUNNINGHAKE G.W., RICHERSON H.B. – Hypersensitivity pneumonitis and eosinophilic pneumonias. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Ed. Fauci A.S. și colab., 14th edition, McGraw-Hill, 1998.
- KOKKARINEN J.I. și colab. – Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, 145, 3-5.
- ROSE C., KING T.E. – Controversies in hypersensitivity pneumonitis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, 145, 1-7.



## EOZINOFILIA PULMONARĂ

Prof. Dr. L. GHERASIM

Sindromul Löffler sau eozinofilia simplă pulmonară .....	220	Eozinofilia tropicală .....	222
Sindromul Löffler după administrarea unor medicamente .....	220	Angeita alergică și granulomatoasă Churg-Strauss .....	222
Pneumonia cronică eozinofilică .....	221	Sindromul hipereozinofilic .....	222
Aspergiloza bronhopulmonară alergică .....	221	Bibliografie selectivă .....	223

Eozinofilia pulmonară sau pneumonitele cu eozinofile grupează mai multe tipuri de afecțiuni care au în comun infiltrate pulmonare, frecvent descoperite radiologic, asociate cu eozinofilie sanguină. Reacția eozinofilică, pulmonară și sanguină reprezintă, cel mai adesea, un răspuns imunologic modificat față de agenți exogeni alergeni și infecțioși. Bolile bine caracterizate, însoțite de eozinofilie, ca de exemplu chistul hidatic pulmonar și boala Hodgkin, nu fac parte din acest grup nosologic. De asemenea nu aparțin acestui grup alveolitele alergice extrinseci (pneumonitele prin hipersensibilizare), care deși sunt produse prin mecanisme imune și se însoțesc de modificări infiltrative pulmonare, nu au eozinofilie periferică.

Afecțiunile care intră în grupul eozinofiliei pulmonare sunt destul de diferite ca etiologie, manifestări clinice, interesarea altor organe și aparate, evoluție. Lista principalelor tipuri se găsește în tabelul I.

TABELUL I

## Principalele tipuri de eozinofilie pulmonară

- 
1. Sindromul Löffler
  2. Pneumonitele eozinofilice induse prin medicamente
  3. Pneumonia cronică eozinofilică
  4. Aspergiloza alergică bronhopulmonară
  5. Eozinofilia tropicală
  6. Angeita alergică și granulomatoasă Churg-Strauss
  7. Sindromul hipereozinofilic
-

O clasificare utilă din punct de vedere didactic, bazată în special pe criterii clinice, împarte eozinofiliile pulmonare în 3 grupe, deși între ele sunt posibile suprapuneri:

1. *Eozinofilia pulmonară cu exsudate alveolare, fără afectare de căi aeriene*: aici sunt incluse sindromul Löffler și infiltratele pulmonare eozinofilice produse prin medicamente cât și pneumonia clasică eozinofilică.

2. *Eozinofilia pulmonară cu exsudat alveolar și boală de căi aeriene*: în acest caz sunt prezente afectarea parenchimului pulmonar prin infiltrat eozinofilic, cât și obstrucția de căi aeriene. Aspergiloza alergică pulmonară și eozinofilia tropicală sunt exemple clasice în acest grup, deși obstrucția de căi aeriene se poate întâlni și în grupul următor.

3. *Eozinofilia pulmonară cu aneiză și granulomatoză*: în acest grup se clasifică afecțiunile caracterizate prin infiltrate pulmonare cu eozinofile și manifestări sistemice; obstrucția de căi respiratorii poate să fie prezentă sau nu. Aparțin acestui grup aneiza alergică și granulomatoasă (Churg-Strauss) și sindromul hipereozinofilic, dar și unele cazuri de granulomatoză bronhocentrică și granulomatoză Wegener.

Vor fi prezentate sintetic o parte din afecțiunile care sunt grupate sub termenul generic de eozinofilie pulmonară.

1. **Sindromul Löffler sau eozinofilia simplă pulmonară** se caracterizează prin infiltrate pulmonare tranzitorii, eozinofilie sanguină ușoară (de obicei sub 20%) și manifestări clinice minime.

Cauza cea mai frecventă a sindromului este reprezentată de o reacție alergică la unii paraziți, care produc un număr de substanțe care sunt puternic alergenice sau au diseminație pulmonară. Lista acestor paraziți include *Ascaris lumbricoides*, *Ankylostoma*, *Trichuris trichiura*, *Taenia* și *Strongiloides*.

*Modificările patologice*, rareori surprinse, constau din focare de alveolită exsudativă, cu multe eozinofile. Alveolita are durată scurtă (zile sau maxim 3 săptămâni) și poate fi migratorie.

*Manifestările clinice* sunt mai totdeauna absente și infiltratele pulmonare sunt o descoperire radiologică. Pacienții pot fi subfebrili și prezintă manifestări de catar al căilor respiratorii, tuse, expectorație galbenă (cu eozinofile) sau alte manifestări alergice. Simptomele și semnele clinice – dacă sunt prezente – dispar în câteva zile.

*Examenul radiologic* evidențiază leziuni infiltrative omogene, cu margini imprecise, nesistemizate, unice sau multiple, unilateral sau bilateral, relativ rapid regresive (în zile sau 1-3 săptămâni). Aspectul radiologic sugerează diagnosticul de tuberculoză, pneumonită bacteriană sau infarct pulmonar, dar existența unei eozinofilii sanguine, în general sub 20%, orientează diagnosticul.

*Tratamentul* sindromului Löffler este nespecific și cel mai adesea necesar. În caz de dovedire a infestării parazitare se va face tratament antiparazitar. Dacă manifestările pulmonare sunt prelungite și recurente, se poate indica corticoterapie de scurtă durată.

2. Manifestări clinice, radiologice și biologice similare cu *sindromul Löffler* produs de paraziți, se întâlnesc după administrarea unor medicamente.

Unii autori vorbesc în aceste cazuri de sindrom Löffler produs prin medicamente. În ambele situații etiologice evoluția este de scurtă durată și mecanismul de producere alergic. Medicamentele cel mai frecvent implicate sunt: nitrofurantoina, acidul para-aminosalicilic, clorpropamida, sulfamidele, aspirina, carbamazepina, metotrexatul, naproxen, diclofenac, antidepresante triciclice. În ultimul timp, L-triptofanul folosit pentru tratamentul insomniilor a fost identificat a produce eozinofilie cu infiltrate pulmonare.

Apariția infiltratelor pulmonare după medicamente nu necesită măsuri terapeutice speciale, în afara suspendării medicamentului și eventual corticoterapie de scurtă durată.

**3. Pneumonia cronică eozinofilică** este un sindrom asemnător cu eozinofilia simplă pulmonară, de care se deosebește prin durata îndelungată (peste 1 lună) a leziunilor pulmonare. Acestea constau din infiltrate alveolare cu eozinofile, dar și cu macrofage, limfocite, neutrofile și chiar celule gigante.

*Tabloul clinic* se întinde pe o perioadă de mai multe săptămâni sau luni și asociază: febră sau subfebră, pierdere ponderală, tuse, adesea expectorație care conține eozinofile și chiar dispnee și hipoxie, când afectarea pulmonară este extensivă. Examenul clinic poate fi sărac sau poate releva crepitații pulmonare localizate, ca expresie a unei condensări pulmonare. Uneori se pot asocia manifestări sistemice: edem angioneurotic, sau alte elemente de atopie (rinită, sinuzită), necroză focală cutanată, hepatosplenomegalie, revărsat pleural cu eozinofile.

*Radiologia* relevă de obicei modificări mai extensive decât examenul clinic: opacitate cu aspect aparent segmentar (de unde termenul de pneumonie eozinofilică); opacități omogene nesistematizate, de obicei periferice, uneori recurente; opacități care realizează aspect de „image fotografică negativă de edem pulmonar”. Modificările radiologice durează mai multe săptămâni sau luni, sugerând inițial tuberculoza sau neoplasmul diseminat, dar eozinofilia sanguină persistentă – peste 10%, dar uneori în jur de 50% – orientează diagnosticul.

*Tratamentul* indicat este cu corticosteroizi, în doze medii (inițial prednison 0,5-0,75 mg/kg/zi), pentru perioade prelungite (minim câteva luni), până la dispariția tuturor manifestărilor clinice, radiologice și biologice. Răspunsul la tratament este rapid, dar pot adesea apărea recăderi la întreruperea corticoterapiei.

**4. Aspergiloza bronhopulmonară alergică** realizează o formă specială de astm bronșic, în care sunt asociate astmul bronșic, infiltrate pulmonare eozinofilice și bronșiectazii proximale. Afecțiunea este produsă de infestarea pulmonară cu *Aspergillus fumigatus* și de o hipersensibilizare mediată prin IgE (vezi capitolul “Astmul bronșic”). Aspectele cele mai importante, necesare pentru diagnostic sunt: 1) eozinofilie intensă în sânge și spută; 2) wheezing și infiltrate pulmonare tranzitorii; 3) reacții cutanate de tip I și III la *A. fumigatus*; 4) culturi din spută pozitive pentru *A. fumigatus* (în 50% din cazuri); 5) prezența în dopurile din expectorație de micelii fungice; 6) prezența în ser de precipitine, anticorpi anti *A. fumigatus*; 7) prezența de bronșiectazii centra-

le; 8) creșterea importantă în ser de IgE, în special după episoadele de pneumonită eozinofilică.

5. **Eozinofilia tropicală** este o condiție patologică întâlnită la tropice (Asia de Sud, Africa, America de Sud) caracterizată prin obstrucție de căi aeriene (de tip astmatic), modificări parenchimotoase pulmonare și eozinofilie periferică importantă. *Etiologia* acestui sindrom este parazitară (microfilarii), cel mai frecvent agent întâlnit fiind *Wuchereria bancrofti*. Manifestările pulmonare și generale reprezintă un răspuns alergic la infestarea parazitară.

*Clinic* bolnavii au tuse persistentă, accese de dispnee de tip astmatic și modificări la examenul fizic care sugerează un astm cu componentă parenchimotoasă difuză. În unele cazuri de eozinofilie tropicală, radiodensitățile pulmonare pot fi minime și la bolnavi predomină limfadenopatia și eozinofilia. Caracteristic pentru eozinofilia tropicală sunt creșterea foarte importantă a eozinofilelor în sângele periferic (aprox.  $3\,000/\text{mm}^3$ ) titruri mari de anticorpi antifilarie și creșterea extremă a IgE serice (aprox.  $1\,000\text{ ng/ml}$ ). *Examenul radiologic*, inițial sărac, arată pe lângă semne de hiperinflație pulmonară variabilă, modificări infiltrative bilaterale, care pot fi confluențe. În afara unui tratament specific, în timp dispneea devine continuă – prin obstrucție ireversibilă de căi respiratorii și fibroză pulmonară – și apar semne de insuficiență respiratorie și cord pulmonar. Eozinofilia sanguină periferică este importantă (cel puțin 20%) și testele funcționale pulmonare arată modificări mixte, obstructive și restrictive.

*Tratamentul* este eficient în cazul bolii recent descoperite. Se administrează dietilcarbamazine, în doză zilnică orală de 6-8 mg/kg, pentru câteva săptămâni.

6. **Angeita alergică și granulomatoasă Churg-Strauss** este o vasculită sistemică cu determinări variate (plămân, tegumente, sistem nervos), însoțită de manifestări de astm bronșic, modificări parenchimotoase pulmonare (inconstant) și eozinofilie sanguină (vezi capitolul „Manifestări pulmonare în boli de collagen și vasculite sistemice”).

7. **Sindromul hipereozinofilic idiopatic** se caracterizează prin semne și simptome sugerând o afectare multisistemică (inimă, sistem nervos, plămân, ficat, splină etc.), hipereozinofilie sanguină persistentă (peste  $1500/\text{mm}^3$ ) și absența unor cauze cunoscute de eozinofilie.

*Modificarea patologică principală* este constituită de o infiltrație difuză cu eozinofile în diverse organe (plămân, inimă, ficat, splină, sistem nervos etc.) și măduva osoasă. Afecțiunea pare a fi o manifestare a proliferării policlonale sau monoclonale a eozinofilelor. Leziunile tisulare în diverse organe sunt produse de componentele secretorii ale eozinofilelor, în special proteine cationice, peroxidaze și neurotoxine.

*Manifestările clinice* sunt extrem de variate. La aproape toți bolnavii se găsesc semne de afectare cardiacă, cu sufluri nou apărute, disfuncție ventriculară până la insuficiență cardiacă manifestă, aritmii și modificări electrocardiografice. Afectarea pulmonară interstițială se întâlnește la aproape 50% din bolnavi, dar ea poate fi mascată de complicații tromboembolice sau pleu-

rale. Afectarea sistemului nervos poate fi severă, manifestată prin confuzie, delir, demență sau comă. Se mai pot întâlni: anorexie, pierdere ponderală, prurit, hepatosplenomegalie, neuropatii periferice.

*Explorările de laborator* identifică mai totdeauna anemie și constant eozinofilie peste  $1500/\text{mm}^3$ . Eozinofilia este progresivă. Examenul măduvei osoase găsește eozinofilie, dar fără alte modificări specifice.

Frecvent în sânge se constată prezența de complexe imune circulante, hipergamaglobulinemie și creșterea IgE.

*Evoluția* afecțiunii este severă, mai puțin din cauza determinărilor pulmonare, cât mai ales datorită afectării cardiace (fibroză endomiocardică, care cuprinde și valvele). Afectarea sistemului nervos este de asemenea progresivă, ducând la encefalopatie, polineuropatie și stroke. Supraviețuirea depășește câțiva ani.

*Tratamentul* cu corticosteroizi și/sau hidroxiuree trebuie încercat la toți bolnavii; rezultatele pot fi favorabile la aproape 1/3 din cazuri. La pacienții care nu au răspuns la corticosteroizi plus hidroxiuree, s-au mai încercat cu rezultate variabile: metotrexat, ciclofosamidă, etoposride, alfa-interferon, leukafe-reză.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- ALLEN J.N. et al. – Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 569-574.
- CURTIS L.J. et al. – Immunologically mediated lung disease. În „Textbook of Pulmonary Diseases” Ed by Baum A.L. et al., sixth edition, Lippincott-Raven, 1998.
- WARDLAW A.J. et al. – Eosinopenia and eosinophilia În „Williams Hematology”, Ed. by E. Beutler et al, fifth edition, Mc Graw-Hill, 1995.



## CAPITOLUL IX

# PNEUMOPATII INTERSTIȚIALE DIFUZE FIBROZANTE

Conf. Dr. **OVIDIU BERCEA**, Prof. Dr. L. GHERASIM

Generalități. Cadrul nosologic .....	225	Fibroza pulmonară în sarcoidoză ...	240
Etiologie și clasificare .....	226	Fibroza pulmonară în colagenoze ..	240
Patogeneză .....	228	Histiocitoza X .....	242
PIDF de cauză necunoscută .....	229	PIDF de cauză cunoscută .....	243
Fibroza pulmonară idiopatică .....	229	Pneumoconioze minerale .....	243
Epidemiologie .....	229	PIDF prin noxe chimice .....	244
Morfopatologie .....	230	Radiații ionizante .....	245
Patogeneză .....	231	Diagnosticul PIDF .....	248
Fiziopatologie .....	232	Evoluția, complicațiile și prognosticul	
Tablou clinic .....	234	PIDF .....	252
Explorări paraclinice .....	234	Tratamentul PIDF .....	253
Forme particulare ale FPI .....	237	Bibliografie selectivă .....	254
Evoluție și prognostic .....	237		
Tratament .....	238		

## GENERALITĂȚI. CADRUL NOSOLOGIC

Pneumopatiile interstițiale difuze reprezintă un grup de afecțiuni care au în comun leziuni complexe, de obicei evolutive, care cuprind peretele alveolar, țesutul perialveolar (septurile) și alte structuri adiacente. Procesele lezionale afectând preponderent interstițiul pulmonar și însoțite de grade variate de alveolită, au tendințe spre fibroză pulmonară difuză, deseori mutilantă și generatoare de insuficiență respiratorie.

Afecțiunile care produc pneumopatii interstițiale difuze sunt extrem de diverse și numeroase (tabel I); unele sunt relativ acute (de ex. infecțioase, în sindroamele microvasculare etc.), dar la majoritatea debutul este insidios sau nu se poate preciza, ele apărând clinic ca boli cronice. În etapa de boli constituite leziunea morfologică predominantă este de fibroză pulmonară difuză, de unde și denumirea de „pneumopatii interstițiale difuze fibrozante“ (PIDF). Întrucât alveolita este cel mai frecvent leziunea inițială și evoluția acesteia este spre fibroză pulmonară, unii autori mai folosesc și termenul de „alveolită fibrozantă“.

## Pneumopatii infiltrative difuze

- 
- a. *infecțioase*<sup>1</sup>
    - virale
    - bacteriene
    - parazitare
    - fungice
  - b. *prin noxe inhalatorii*
    - gaze
    - vapori
    - fumuri
    - pulberi
  - c. *neoplazice*<sup>2</sup>
  - d. *sindroame microvasculare*
    - edeme lezionale<sup>3</sup>
    - edeme de stază<sup>4</sup>
    - hemoragii alveolare<sup>5</sup>
  - e. *pneumopatii interstițiale difuze fibrozante*
  - f. *boli rare*<sup>6</sup>
- 

<sup>1</sup> Gripă, Cytomegalovirus, SIDA, *M. tuberculosis*, *Staph. aureus*, *M. pneumoniae*, *Pneumocystis carinii* etc.

<sup>2</sup> Carcinom bronhoalveolar, limfangite carcinomatoase, limfoame maligne ș.a.

<sup>3</sup> Sindromul detresei respiratorii acute a adultului (agenți toxici, șoc, embolii grase, septicemii ș.a.).

<sup>4</sup> Stenoză mitrală, insuficiență ventriculară stângă, insuficiență renală ș.a.

<sup>5</sup> Sindrom Goodpasture, hemosideroză idiopatică ș.a.

<sup>6</sup> Limfangiomionatoză, scleroză tuberoasă, amiloidoză pulmonară, proteinoză alveolară, microlitiază alveolară, bronșiolită obliterantă ș.a.

Indiferent însă de natura evolutivă a bolii, fibroza păstrează în PIDF caracterul patologic general de proces de reparație al unor injurii tisulare pre-existente. În acest sens pledează faptul că invariabil ea este precedată de modificări alterative și reacționale (inflamatorii) ale plămânului distal (alveolită).

Dacă injuria tisulară inițială este limitată în timp, fibroza exprimă un proces de reparație normală, analog cicatrizării unei plăgi cutanate. Sechelele funcționale au caracter stabil, dar uneori pot fi severe (insuficiență respiratorie cronică).

De multe ori însă persistența sau repetarea acțiunii agentului etiologic ca și posibila intervenție a unor mecanisme autoimune de întreținere imprimă fibrozei caracterul unui proces de reparație excesiv și fizionomia unei adevărate „boli fibroproliferative” cu evoluție progresivă și letală.

## ETIOLOGIE ȘI CLASIFICARE

Peste 150 de agenți etiologici ai PIDF pot fi identificați prin examen clinic și teste paraclinice adecvate, dar, în practică, în aproximativ 2/3 din cazuri cauza primară a bolii rămâne necunoscută.



Printre PIDF de cauză necunoscută (tabelul II), fibroza pulmonară idiopatică (FPI) ocupă o poziție singulară, de boală afectând exclusiv plămânii, în timp ce restul afecțiunilor din acest subgrup au, cu puține excepții, caracter general (sistemic) cu localizări multiple (colagenoze, vasculite, sarcoidoză ș.a.).

TABELUL II

## PIDF de cauză necunoscută

---

Fibroza pulmonară idiopatică <sup>1</sup>
Sarcoidoza
Colagenoze
Scleroză sistemică difuză (sclerodermie)
Artrită reumatoidă
Dermato-poliniozită
Sindrom Sjögren
Boală mixtă a țesutului conjunctiv
Histiocitoza X <sup>*</sup>
Alte <sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> *Sinonime:* alveolita fibrozantă criptogenică, pneumonia interstițială cronică, fibroza interstițială difuză a plămânilor, sindromul Hamman-Rich (forme cu evoluție rapidă).

<sup>2</sup> Hemosideroza idiopatică a adultului, sindromul Goodpasture, bronșiolita obliterantă cu pneumonie fibrozantă (BOOP), microlitiaza alveolară, SIDA.

În subgrupul PIDF de cauză cunoscută (tabelul III) sunt incluse: pneumopatii de hipersensibilizare (alveolite alergice extrinseci) și unele pneumoconioze minerale, pneumopatii prin noxe chimice, pneumopatii iatrogene și tulburări ale microvascularizației pulmonare (edeme).

TABELUL III

## PIDF de cauză cunoscută

- 
1. *Pneumopatii de hipersensibilizare*
    - Plămânul de fermier
    - Boala crescătorilor de păsări
    - Boala crescătorilor de ciuperci
    - Alveolita prin pulbere de hipofiză
    - Alveolita de climatizor etc.
  2. *Pneumoconioze minerale*
    - Asbest
    - Siliciu
    - Talc
    - Argilă
    - Fier
    - Aluminiu
    - Tungsten
    - Beriliu
  3. *Pneumopatii toxice chimice*
    - Oxigen
    - Vapori de mercur

TABELUL II (continuare)

---

Fum de beriliu
Oxizi de azot
Paraquat (ingestie) etc.
4. <i>Pneumopatii medicamentoase</i>
Bleomicină
Alkilanți (Busulfan, Ciclofosfamidă)
Nitrosuree (BCNU)
Nitrofurantoin
Fenitoin
Methotrexat
Amiodaron etc.
5. <i>Radiații ionizante</i>
6. <i>PIDF acute și subacute</i>
a) <i>acute</i> (sindromul detresei respiratorii acute a adultului: viroze, șoc, pneumonii de aspirație, embolii grase, septicemii etc.)
b) <i>subacute</i>
infecții (viroze, tuberculoză)
medicamente
toxice chinice
antigeni

---

## PATOGENEZĂ

În toate varietățile de PIDF există o etapă inițială de injurie tisulară, produsă de agenți etiologici ajunși în plămânul pe cale inhalatorie sau sanguină.

Această etapă poate fi surprinsă în formă „pură” în injuriile *acute* produse de unii agenți (infecții, intoxicații, antigeni), injurii care dau naștere tabloului „*lezării alveolare difuze*”. Tabloul exprimă pe plan morfologic și clinic suferința acută a epiteliului alveolar și endoteliului capilar. Permeabilizarea bruscă și intensă a endoteliului capilar are ca rezultat „*edemul lezional*” interstițial și, în parte, endoalveolar, însoțit uneori de hemoragii alveolare. Distrugerea epiteliului alveolar afectează preponderent pneumocitele II (alterare, necroză, descuamare), conducând la formarea de membrane hialine pe pereții alveolari, colaps alveolar prin deficit de surfactant și alterări ale membranei bazale. Tabloul clinic este de regulă cel al unei insuficiențe respiratorii acute, deseori letale.

Procesul fibrogenetic apare și se dezvoltă foarte rapid prin migrația și proliferarea celulelor mezenchimale în interstițiu, dereglarea homeostaziei matricei conjunctive și sinteza dezordonată și excesivă de colagen.

În PIDF cu evoluție *cronică* etapa agresiunii inițiale nu poate fi de regulă identificată. Elementul esențial este în momentul diagnosticului, o stare inflamatorie cronică a structurilor pulmonare distale pentru care s-a adoptat denumirea de „*alveolită*”. Ea are drept principală caracteristică infiltrarea interstițiului și lumenului alveolar cu un mare număr de celule inflamatorii

și imune, celule al căror tip și proporție variază în funcție de contextul etiopatogenic.

Faza alveolitică a procesului precedă și include fibroza difuză, în sensul că reacția inflamatorie amplifică agresiunea inițială prin acțiunea citotoxică a celulelor inflamatorii și în același timp modulează reparația tisulară reglând acumularea de celule mezechimale care sintetizează matricea extracelulară.

Macrofagele alveolare par a deține un rol preponderent în modularea proceselor fibrogene, ele fiind capabile să producă o întreagă serie de citokine active asupra celulelor mezenchimale (mitogenează, chemotaxie, sinteza colagenului etc.).

Unele varietăți de PIDF au deseori o evoluție progresivă, procesul fibros sfârșind prin a dezorganiza arhitectura normală a plămânului și, implicit, a amputa sever și ireversibil funcția respiratorie. În această categorie intră multe din PIDF de cauză necunoscută (FPI, sarcoidoza, histiocitoza X etc.), dar și unele cu cauze cunoscute (pneumoconioze, alveolite alergice). În astfel de cazuri progresiunea procesului morbid a fost atribuită persistenței sau recurenței acțiunii agentului etiologic, intervenției mecanismelor autoimune și/sau factorilor de teren (genetici) care imprimă procesului fibrogen o intensitate disproporționată față de cauza declanșantă.

## PIDF DE CAUZĂ NECUNOSCUTĂ

### FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Fibroza pulmonară idiopatică (FPI) este prototipul de fibroză pulmonară de cauză necunoscută. Inițial a fost descrisă de Hamman și Rich, de unde și denumirea de sindrom Hamman-Rich; în prezent acest termen este rezervat cazurilor de pneumonită interstițială acută (PIA), afecțiune care are o evoluție rapid progresivă spre fibroză.

În prezent se consideră că FPI este o formă de PIDF de cauză necunoscută, care afectează exclusiv plămânul, caracterizată prin leziuni inflamatorii de alveolită, precedând și inducând fibroza difuză alveolară și interstițială; fibroza are caracter progresiv, mutilant și conduce la insuficiență respiratorie, de regulă letală.

**Epidemiologie.** În comparație cu alte boli bronhopulmonare cronice (bronșita cronică, emfizemul pulmonar, tuberculoza etc.) FPI este o boală rară. Prevalența sa este estimată în SUA, la aprox. 3-5/100 000 locuitori, deși în alte regiuni prevalența este mult mai mare. FPI ar reprezenta aprox. 45-50% din totalul PIDF.

Deși este considerată „idiopatică” la peste 70% din pacienți fumatul este prezent și la aproape 40% se regăsește în antecedente o infecție de tip viral. Nu există probe care să implice o infecție în etiologia bolii, dar fumatul poate fi un factor de risc plauzibil, având în vedere efectele acestuia asupra plă-

mânului: alterarea funcției imunitare, reducerea *clearance*-ului agenților inhalați, creșterea permeabilității epitelului respirator, hipersecreția bronșică etc.

## MORFOPATOLOGIE

Studiile necropsice evidențiază numai aspectele finale, complexe și dominate de alterarea fibrotică a arhitecturii pulmonare, uneori asociate cu modificări inflamatorii acute prin complicații infecțioase.

**Macroscopic** se înregistrează aspectul de „plămân mic“, densificat sau dur, cu pleură moderat îngroșată și suprafață neregulată, cirotică, prezentând pe secțiune semne de fibroză extinsă, în parte mutilantă și de transformare fibrochistică, evocând aspectul de „fagure de miere“. Fibroza ocupă adesea peste 20% din volumul pulmonar.

**Aspectele microscopice** au putut fi definite prin studii efectuate pe biopsii pulmonare, efectuate în scop diagnostic. Leziunile identificate includ practic toate structurile pulmonare: perețele alveolar și pneumocitele de tip I și II, structura interstițială (componentele sale celulare și noncelulare), endoteliul capilar. Leziunile sunt distribuite inegal în unitățile respiratorii și se găsesc în etape diferite de evoluție, de la inflamație la fibroză.

În fazele precoce epitelul alveolar prezintă hiperplazie, descuamare și necroză. Lumenul alveolar conține exsudat fibrinos sau proteinaceu, iar pe pereții alveolelor se formează uneori membrane hialine. Infiltrația celulară a pereților alveolari conține limfocite, plasmocite, mononucleare, celule gigante și eozinofile, natura și proporția acestor celule variind de la un caz la altul. Fibroza interstițială este constant prezentă dar în grade variate, la început cu predominanță celulară (fibroblaști mari), iar mai târziu cu predominanța fibrelor de collagen (fibroză). Patul capilar al septelor alveolare dispare progresiv prin fibroză.

Severitatea tabloului histologic variază de la un caz la altul și, la același caz, de la o regiune a plămânului la alta, mergând de la simple îngroșări ale pereților alveolari, cu sau fără umplere de celule și material celular a lumenului alveolar, dar cu păstrarea texturii alveolare până la distorsionarea sau dispariția arhitecturii pulmonare și transformarea ei fibrochistică („fagure de miere“) prin obliterarea alveolelor și dilatarea chistică a bronhiolilor supraalveolare. Leziuni bronșitice exsudative cu tendință la organizare se pot asocia leziunilor alveolare realizând tabloul unei bronșiolite obliterante.

Elementele esențiale ale procesului morbid sunt în ordine cronologică: alveolită focală cu îngroșarea prin edem și celularizare a pereților alveolari; pierderea de pneumocite I, proliferarea pneumocitelor II, migrarea epitelului bronhiolar în alveole; pierderea de septe alveolare și capilare sanguine și îngroșarea pereților căilor respiratorii distale și a arterelor; expansiunea matricei interstițiale prin acumularea de fibre de collagen răsucite și distorsionate, precum și de celule (fibroblaști, fibre musculare netede) însoțită de îngroșarea membranelor bazale (fibroză).

În prezent sunt descrise cel puțin 3 tipuri histologice de FPI: 1) *pneumonita interstițială descuamativă*; 2) *pneumonita interstițială uzuală*; 3) *pneumonita interstițială acută*.

*Pneumonita interstițială descuamativă* se caracterizează prin inflamație mică a interstițiului alveolar, relativa preservare a arhitecturii alveolare și prezența unui mare număr de macrofage în spațiul alveolar.

În *pneumonita interstițială uzuală*, peretele alveolar este îngroșat cu celule inflamatorii și țesut conjunctiv. După mulți autori, cele două tipuri histologice ar reprezenta etape diferite ale aceluiași proces patogen: alveolita descuamativă ar traduce un stadiu precoce al procesului patologic din FPI sau o modalitate particulară de răspuns a plămânului la injurii și nu o entitate morbidă autonomă.

În *pneumonita interstițială acută* se produc modificări microscopice care seamănă cu cele din sindromul de detresă respiratorie a adultului. Celulele epiteliale și endoteliale sunt modificate, se constituie membrane hialine intra-alveolare, interstițiul septal este lărgit, prin edem și proliferare fibroblastică, fără depunere extensivă de collagen. Leziunile sunt uniforme și difuze, diferit de ceea ce se întâlnește în FPI. Ulterior se produce proliferarea pneumocitelor și dezvoltarea fibrozei în câteva săptămâni; în final se constituie un aspect de plămân „în fagure”, aspect histologic identic cu cel întâlnit în FPI.

Modificările morfologice din FPI pot fi apreciate prin studiul citologic al lichidului de lavaj bronhoalveolar. La bolnavii netratați se găsește o citologie caracteristică, care este utilizată în diagnosticul pozitiv al FPI: a) creșterea globală a numărului de celule recoltate, b) creșterea semnificativă a procentului neutrofilelor peste 10% („alveolită cu neutrofile”) și c) creșterea frecventă a procentului eozinofilelor. Pe fondul hiper celularității globale este de notat creșterea în cifră absolută a macrofagelor și limfocitelor. Tabloul citologic este astfel diferit de condițiile normale (tabelul IV).

TABELUL IV

**Citologia lichidului de lavaj bronhoalveolar (valori normale)**

Total:	~10 × 10 <sup>6</sup> celule (nefumători)*
>85%	macrofage
<15%	limfocite
<3%	neutrofile
<0,5%	eozinofile
<0,5%	bazofile mastocite

\* La fumători: numărul total de celule este mai mare (× 2 sau mai mult), procentual macrofagele rămân practic nemodificate, limfocitele scad, iar neutrofilele și eozinofilele cresc.

## PATOGENEZĂ

Cercetările citologice, imunologice, imunochimice și histopatologice au fundamentat ipoteza patogenzei imune a FPI, în prezent larg acceptată.

În FPI un antigen necunoscut, stimulează producerea de imunoglobuline (IgG) de către limfocitele B locale. Complexele imune rezultate activează macrofagele alveolare. Modificările tisulare sunt predominant mediate de către macrofage și neutrofile. La fel ca în toate procesele imunologice, limfocitele joacă un rol important în cascada inflamatorie.

*Monofagele* se găsesc în număr crescut și în stare de activitate la nivelul spațiilor alveolare și interstițiului. Stimulul responsabil de activarea macrofagelor este reprezentat, foarte probabil, de complexele imune. Macrofagele lezează direct structurile pulmonare prin producerea de radicali liberi de oxigen și eliberează produși chemotactici pentru neutrofile (leucotriene B<sub>4</sub>) și citokine proinflamatorii (IL-1 beta și TNF alfa). În același timp macrofagele induc și stimulează fibroza prin eliberarea de mediatori cu acțiune asupra fibroblaștilor. Recrutarea, proliferarea și stimularea acțiunii acestora este mediată de PDGF (*platelet-derived growth factor*), fibronectină, IGF (*insulin-like growth factor*).

*Neutrofilele* au de asemenea un rol patogenic în FPI. Ele eliberează oxidanți și proteinaze (colagenoze), care acționează destructiv local asupra componentelor celulare și aceluare ale parenchimului pulmonar. În FPI, neutrofilele reprezintă până la 20% din elementele celulare în LBA.

*Linfocitele* reprezintă elementele celulare predominante observate la examenul histopatologic, din biopsiile pulmonare chirurgicale, chiar și atunci când neutrofilele sunt numeroase în lichidul LBA. În interstițiu limfocitele sunt de tip I, în principal CD8+ și prezintă numeroase stigmatе de activitate. Factorii care activează celulele T sunt neprecizați: celulele T activate produc citokine care stimulează proliferarea fibroblastelor și creșterea sintezei de collagen.

La fel ca și cauza primară, substratul dereglării răspunsului fibrogen în FPI rămâne necunoscut. Există opinia după care boala afectează o proporție relativ redusă de persoane cu anumite particularități ale răspunsului imun, la care alveolita progresează și se autoîntreține prin *mecanisme autoimune*. În acest sens pledează faptul că 10-20% din FPI se asociază cu boli autoimune (colagenoze) și că la bolnavii cu FPI apar frecvent în sânge factorul reumatoid, factorul antinuclear și anticorpi fixatori de complement. Sub acest aspect, rolul factorilor *genetici* este încă neclar. Sunt semnalate cazuri de FPI familiale care sugerează o transmisie autosomal dominantă cu penetranță incompletă. Boala a fost identificată și la gemeni homozigoți care au trăit separat din copilărie, ceea ce face improbabil rolul noxelor exogene. Încercările de a se identifica relații între HLA și FPI nu au condus la rezultate concludente.

## FIZIOPATOLOGIE

Anomaliile structurale determinate de PIDF antrenează perturbări importante ale funcției respiratorii a plămânului. Caracteristice sunt sub acest

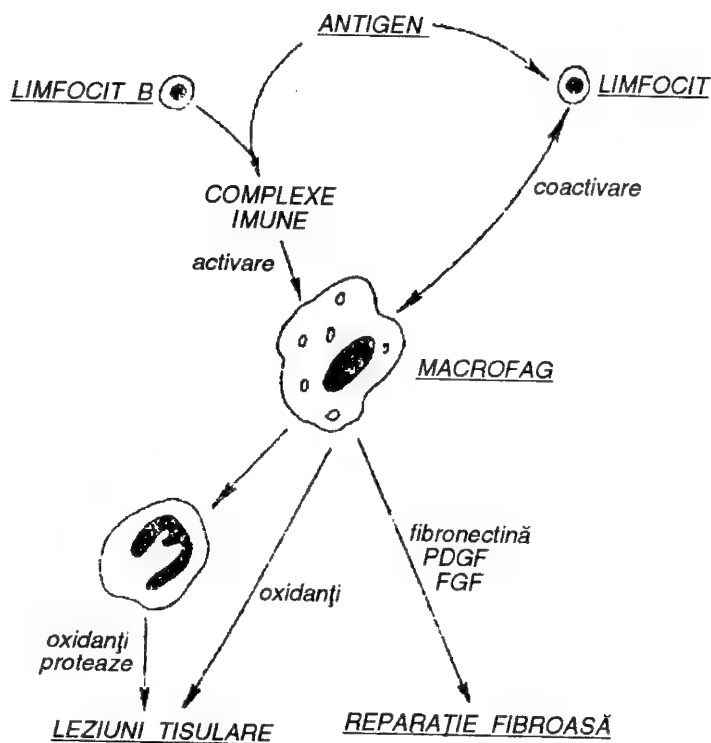


Fig. 1. - Formarea granulomului.

aspect: restricția ventilatorie, rigiditatea pulmonară și reducerea difuziunii gazelor prin membrana alveolocapilară.

**Restricția ventilatorie** este rezultatul scăderii distensibilității plămânului, a obliterării unor spații alveolare și în parte a dispariției surfactantului alveolar. Datorită faptului că tracțiunea fibroasă tinde să dilate lumenul căilor aerifere, sindromul spirografic are caracter restrictiv „pur” cu raport *VEMS/CV* normal sau chiar crescut.

Îngroșarea membranei alveolo-capilare și restrângerea spațiului alveolar alterează proprietățile elastice ale parenchimului pulmonar care tinde să devină rigid (recul elastic crescut).

**Transferul gazelor** prin membrana alveolo-capilară este redus, precoce și constant, prin micșorarea suprafeței de schimb gazos, iar în cazurile avansate și prin amputarea patului capilar pulmonar (timp de contact aer/sânge redus).

**Hipoxemia de efort** este o anomalie precoce reprezentând la început rezultatul inegalității raporturilor ventilație/perfuzie, reflex al neuniformității alterărilor structurale. Ea este agravată ulterior de tulburările de difuziune și de șuntul sanguin dreapta-stânga. Cu timpul hipoxemia devine permanentă și

se poate însoți de hipercapnie. Reducerea severă a patului capilar poate conduce la hipertensiune pulmonară și la cord pulmonar cronic, decompensat în stadiile avansate.

**Hiperventilația de repaus**, caracteristică FPI, este explicată prin stimularea căilor nervoase proprioceptive de către remanierele structurii pulmonare.

Afectarea contiguă a căilor bronșiolare se traduce prin *prezența* frecvență, în majoritatea PIDF, a *sindromului obstrucției bronșice distale* (boala căilor respiratorii mici).

## TABLOU CLINIC

În FPI **debutul** bolii este de regulă insidios, prin dispnee de efort care se agravează progresiv. La unele cazuri se poate identifica un sindrom infecțios inițial evocând o infecție virală, modalitate mai frecventă în pneumoniile interstițiale descuamative.

**Principalele simptome** ale bolii sunt, în afara dispneei, tusea, astenia și pierderea ponderală. Tusea este la majoritatea cazurilor uscată sau slab productivă, cu puțină spută mucoidă, eventual striată cu sânge. Pierderea ponderală apare în stadiile avansate ale bolii. Ocazional se înregistrează subfebră și dureri toracice vagi. Hipocratismul digital este foarte frecvent (până la 80% din cazuri) și constituie un semn precoce care poate preceda toate celelalte simptome sau semne. Cianoza poate lipsi la început sau apare numai la efort, dar în stadiile avansate ea devine permanentă însoțind anxietatea, emacierea, dispneea și tahicardia. În unele cazuri cianoza și semnele de hipertensiune pulmonară pot fi prezente încă din stadiile precoce ale bolii.

Cordul pulmonar cronic și insuficiența cardiacă dreaptă se pot întâlni în stadiile avansate. La auscultație se înregistrează la majoritatea cazurilor crepitații fine, superficiale în regiunile mediobazale ale ambilor plămâni, neînsoțite de „wheezing” expirator. Tabloul stetacustic poate fi însă normal în stadiile precoce. Crepitațiile bazale, dispneea de efort (fără ortopnee) și hipocratismul digital constituie o asociație de semne de mare valoare diagnostică.

## EXPLORĂRI PARACLINICE

1. În stadiile precoce **radiografia toracică** poate fi *normală* în ciuda prezenței dispneei. Studii bazate pe datele biopsiilor pulmonare au arătat că absența anomaliilor radiografice este mai frecventă în pneumoniile interstițiale descuamative (45%) decât în cele comune (7%).

În formele subacute ale bolii (sindromul Hamman-Rich) *imaginea radiologică inițială* poate fi de tip *bronhopneumonic*, cu opacități neregulate, bilaterale, pe alocuri confluențe și mai numeroase la baze.

Mai frecvent întâlnite sunt însă aspectele caracterstice *formelor cronice comune ale FPI* și anume:



- *reticulație fină* predominând la bazele plămânilor;
- *reticulonodulație neregulată* cu aceeași predominanță bazală, unde modificările au caracter mai grosolan;
- *zone de transformare fibrochistică a leziunilor* cu aspect de „fagure de miere”, caracterizat prin juxtapunerea unui număr variat de spații aeriene cu pereți groși și diametrul de 3-10 mm. Urmărirea în timp a cazurilor evidențiază tendința de reducere a volumului pulmonar prin retracție fibrotică, cu ascensionarea progresivă a cupolelor diafragmatice și lărgirea umbrei mediastinului.

În pneumoniile interstițiale descumative se întâlnește frecvent *aspectul de opacifiere granulară a bazelor plămânilor*, mai ales către periferie (*imagini de „sticlă mată” sau „nisip ud”*).

Cuantificarea modificărilor radiologice, necesară pentru urmărirea evoluției bolii, poate fi făcută folosind scorul ILO (*International Labour Office*), întrebuițat pentru bolile pulmonare profesionale.

**2. Tomografia computerizată** (tomodensitometria) este o metodă mai sensibilă decât radiografia în recunoașterea leziunilor fine din FPI. Ea permite recunoașterea unui număr de bolnavi cu anomalii infiltrative difuze, dar care au radiografii toracice normale.

Tomodensitometria evaluează, cu precizie, caracterul și sediul leziunilor pulmonare, permițând analiza elementelor constituate ale lobulului pulmonar (cu condiția realizării unei tehnici cu rezoluție înaltă). Față de radiografie ea furnizează elemente suplimentare privind: topografia intra-, peri- sau translobulară a leziunilor, distribuția acestora în plan transversal (distribuția cranio-caudală este mai bine redată de radiografie), formațiunile fibrochistice („fagure de miere”), bronșiectaziile de tracțiune, distorsionarea plămânului ș.a.

Tomografia computerizată de înaltă rezoluție completează CT clasică, apreciind mai bine severitatea și progresiunea bolii. Un aspect de „sticlă mată” este considerată a fi indicator de arii active de inflamație (importantă prognostică și terapeutică); aspectul reticulat corespunde histologic cu arii de fibroză. Sensitivitatea globală a CT de înaltă rezoluție este de 88%, pentru FPI confirmată biopsic.

**3. Scintigrafia cu Galiu-67**, evidențiază – când boala este activă histologic – o hiperfixare difuză, limitată în parenchimul pulmonar. *Intensitatea hiperfixării se corelează cu gradul alveolitei* pe biopsiile pulmonare și cu procentul de neutrofile în LBA.

**4. Examenul funcțional respirator.** Explorările funcționale respiratorii sunt cei mai buni indicatori ai severității FPI, indiferent de stadiu de evoluție a bolii.

În *stadiul inițial al bolii*, volumele pulmonare statice se mențin în limite normale, dar afectarea difuză a interstițiului alveolar este semnalată de *creșterea reculului elastic al plămânului și/sau de scăderea factorului de transfer gazos* prin membrana alveolocapilară. Scăderea capacității de difuziune a CO (DLCO) este cea mai precoce și cea mai sensibilă anomalie funcțională în FPI. Hipoxemia de efort se asociază anomaliilor menționate,

anomalii care sunt de regulă discrete sau moderate. Explicația hipoxemiei arteriale este reprezentată în primul rând de dezechilibrul ventilație-perfuzie și în mai mică măsură de limitarea difuziunii.

*Stadiul patent* al bolii se caracterizează prin reducerea volumelor pulmonare statice realizând un *sindrom restrictiv tipic*. Amputarea volumelor pulmonare nu depășește în general 50% din valorile teoretice. Raportul VEMS/CV rămâne normal sau are valori înalte. Anomaliile elasticității pulmonare și difuziunii alveolocapilare a gazelor sunt prezente și uneori severe. *Hipoxemia arterială* este frecventă și de obicei moderată (peste 60 mmHg).

În *stadiul avansat* al FPI *restricția ventilației este severă* (sub 50% din valorile teoretice), ca și *reducerea factorului de transfer alveolocapilar* (sub 40%). Reculul elastic este de asemenea mult crescut, *hipoxemia arterială este cvasiconstantă* și deseori severă. Ea se poate asocia cu *hipercapnie*.

În stadiul avansat al FPI, este prezentă și hipertensiunea pulmonară (HTP), în repaus și efort. HTP tinde să fie mai mare în FPI decât în fibrozele pulmonare difuze de alte cauze. Factorii patogeni ai HTP sunt în primul rând distrucția patului vascular prin fibroză și apoi vasoconstricția pulmonară prin hipoxie alveolară.

Deseori se evidențiază un *sindrom de obstrucție bronșică distală* caracterizat prin anomalii ale testelor specifice (FEF<sub>25-75</sub>, MEF<sub>50</sub>, R perif. etc.).

Boala pulmonară obstructivă coexistentă, produsă de fumat, poate să complice interpretarea datelor funcționale pulmonare în FPI, din cauza creșterii volumului rezidual (VR) și a capacității reziduale funcționale (CRF). Prezența atât a bolii obstructive cât și a celei restrictive, are efecte opuse asupra volumelor pulmonare și fluxului aerian, astfel încât fumatul poate să „normalizeze” toate explorările funcționale respiratorii în FPI. Scăderea capacității de difuziune a CO reprezintă metoda optimă de apreciere a prezenței și severității FPI și în această situație.

**5. Date de laborator.** VSH este normală sau crescută, la cazurile cu alură clinică subacută. Hemograma nu prezintă de regulă anomalii, exceptând unele poliglobulii întâlnite la cazurile cu hipoxemie cronică severă. Gamaglobulinele sunt crescute la aproximativ 30% din bolnavi, în special la cazurile cu FPI familiale, la cele cu o hepatită cronică asociată sau cu semne de alveolită foarte activă (VSH crescut, infiltrație celulară mare a interstițiului). La acești bolnavi se constată creșterea concentrației serice a IgG, IgM și IgA; la unele cazuri se evidențiază în sânge factor antinuclear, factor reumatoid, crioglobuline sau alte anomalii cu substrat autoimun. În FPI cu un grad ridicat de activitate se pot pune în evidență complexe imune, în sânge și în lichidul de LBA.

**6. Lavajul bronhoalveolar** este folosit în FPI pentru evaluarea inflamației alveolare, monitorizarea răspunsului la tratament și estimarea prognosticului. Creșterea numărului de limfocite se întâlnește în cazul inflamației active și sugerează un răspuns favorabil la tratamentul corticosteroid; neutrofilia ar indica un prognostic prost.

7. **Biopsia pulmonară** pentru diagnosticul FPI este o metodă controversată, din cauza limitelor metodei și a faptului că FPI produce leziuni inegal distribuite, cu regiuni pulmonare neafectate. **Biopsia pulmonară transbronșică** poate da unele rezultate pozitive, dar ea exclude adesea prezența altor afecțiuni asemănătoare cu FPI, ca de ex. pneumonitele prin hipersensibilizare, bronșiolita obliterantă, sarcoidoza. Mulți clinicieni recomandă biopsia pulmonară „deschisă” (chirurgicală) pentru toți pacienții la care biopsia transbronșică este negativă, dacă există o înaltă suspiciune clinică pentru FPI.

### FORME PARTICULARE ALE FPI

**Sindromul Hamman-Rich** este forma de FPI cu evoluție rapidă care, în absența tratamentului conduce inexorabil spre deces în câteva luni.

Sub aspect morfolopatologic caracterul acut al procesului patologic este semnalat de: necroza epitelului alveolar și bronșolar cu formarea de membrane hialine care tapetează lumenul alveolar, prezența edemului marcat și fibrinei în pereții alveolari, prezența frecventă a eozinofilelor în interstițiul alveolar. Leziunile acute pulmonare coexistă cu cele cronice (fibroză interstițială extensivă cu distorsionarea structurii plămânilor).

După unele opinii sindromul corespunde unei acutizări a cazurilor avansate încă nediagnosticate, acutizări care precipită sfârșitul letal. Din acest motiv sinonimia cu FPI a fost abandonată, rezervându-se denumirea de sindrom Hamman-Rich cazurilor cu evoluție subacută și deteriorarea morfofuncțională accelerată.

**Pneumonia interstițială descumativă** a fost inițial considerată drept o formă autonomă de FPI, distinctă morfologic și clinic de forma comună („murală”, nediferențiată).

Tabloul histopatologic este caracterizat prin umplerea alveolelor cu celule mononucleare mari, derivate din macrofage și îngroșarea redusă a interstițiului prin infiltrație celulară. Leziunile sunt monomorfe, iar expresia lor radiologică fără particularități. Excepție fac la unele cazuri opacitățile „în sticlă mată”.

Numeroși autori consideră, în prezent, pneumonia descumativă fie ca un stadiu precoce al bolii, fie ca un simplu tip lezional, intricat la majoritatea cazurilor cu tipul comun de alveolită murală.

Sub aspect clinic s-au semnalat drept particularități față de formele comune ale FPI: regresii spontane (cca. 20% din cazuri), răspuns mai frecvent la corticoterapie (62%) și supraviețuire mai îndelungată (în medie 12 ani).

### EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Aproximativ 50% din bolnavii cu FPI mor în 4-5 ani prin agravarea insuficienței respiratorii. Evoluția este rapidă în sindromul Hamman-Rich, în

care decesul survine în 6-12 luni. În numeroase cazuri de FPI evoluția se poate prelungi în timp, boala rămânând staționară, deși cu modificări clinico-radiologice și funcționale severe, până la 15-30 ani sau mai mult.

Un factor de prognostic favorabil este reprezentat de răspunsul favorabil la tratamentul corticosteroid. Predicția pentru o supraviețuire mai prelungită, în afară de răspunsul la tratament, este dată de: vârsta tânără, sex feminin, dispnee mică sau moderată, modificări radiologice mici, absența deviației drepte a axului QRS.

La aprox. 5-10% din pacienții cu FPI, în cursul evoluției bolii, se dezvoltă un carcinom bronșic, mai frecvent de tip adenocarcinom. Acesta este frecvent periferic și considerat ca un cancer pe cicatrice.

Insuficiența respiratorie intratabilă, frecvent asociată cu dezvoltarea unei infecții pulmonare acute, este responsabilă de aprox. 40% din decese, restul fiind datorită cordului pulmonar, embolismului pulmonar și cancerului bronhopulmonar.

## TRATAMENT

Tratamentul FPI este un tratament de lungă durată și adesea cu rezultate limitate. Boala surprinsă în etapa de alveolită răspunde mai bine la terapia antiinflamatorie, decât în etapa fibrotică, deși rezultatele favorabile pot fi obținute și în cazul bolii avansate.

În formele subacute și cronice ale FPI *corticoterapia* este tratamentul de bază, cu acțiune demonstrată asupra proceselor inflamatorii prefibrotice.

*Doza de atac* recomandabilă este de 60-80 mg/zi; această doză se menține 6-8 săptămâni, până la obținerea unui beneficiu maximal. În continuare dozajul se reduce progresiv până la o doză de întreținere de aprox. 20 mg/zi (sau la două zile). Folosirea de doze mari de corticosteroizi, în pulstherapie, nu oferă vreun avantaj față de administrarea zilnică per orală. *Rezultatele tratamentului* corticosteroid depind de: a) acuratețea evaluării diagnostice inițiale; b) modul în care este monitorizat răspunsul și c) dozajul medicamentelor. Corticoterapia este lipsită de efect asupra fibrozei constituite, astfel încât rezultatele terapeutice sunt cu atât mai bune cu cât leziunile sunt mai recente și cu cât faza inflamatorie a procesului a generat mai puțină fibroză interstițială. Se admite că tratamentul trebuie rezervat cazurilor în care activitatea procesului morbid este demonstrată de date clinice, radiologice, de explorare funcțională respiratorie sau/și de scintigrafia cu Galiiu-67. Dimpotrivă, în cazurile inactive, care pot rămâne staționare ani sau chiar decenii, tratamentul este inutil și riscant, prin efectele secundare ale medicației. Activitatea FPI are drept criterii principale: prezența semnelor de inflamație (febră, adinamie, VSH crescută etc.); tablou histologic indicând prezența alveolitei, cu sau fără fibroză asociată; lichid de lavaj bronhoalveolar evidențiind prezența neutrofilelor și eozinofilelor în număr și proporție crescute (neutrofile >10%); scintigrama cu Ga-67 semnalând fixarea difuză și inten-

să a izotopului în plămâni. Răspunsul terapeutic favorabil pare a fi mai frecvent la tineri, bolnavi cu anomalii radiologice mai reduse, bolnavi cu debut mai recent și restricție volumetrică mai accentuată, bolnavi cu tablou biopsic în care alveolita predomină față de fibroză, bolnavi cu procent ridicat de limfocite în lichidul de lavaj bronhoalveolar și bolnavi cu collagen de tip III pe biopsii.

În caz de eșec al corticoterapiei adăugarea medicației imunosupresive cu *ciclofosamidă* reprezintă alternativa preferată de tratament. Ciclofosfamida se administrează zilnic în doză de 1-2 mg/kg, pacientul continuându-și doza de menținere zilnică de corticosteroizi. Efectele ciclofosamidei sunt mai lente decât ale corticoterapiei, astfel încât este recomandabil ca ameliorarea maximală sau eșecul să nu fie acceptate decât după 6 luni. Puls terapia i.v. cu ciclofosamidă pare să fie tot atât de eficace ca administrarea orală zilnică. Beneficiul corticoterapiei poate fi atribuit reducerii neutrofilelor de la nivel pulmonar. Tratamentul cu ciclofosamidă trebuie urmărit pentru efectele sale adverse cunoscute, inclusiv pentru dezvoltarea unei pneumonite interstițiale iatrogene.

Au fost evaluate pe serii mici de pacienți, sau sunt în curs de evaluare, alte tratamente cu intenție patogenică.

*Clorambucilul*, în doză zilnică de 2-6 mg, poate fi folosit ca o alternativă la ciclofosamidă. Rezultatele par echivalente celor obținute prin ciclofosamidă. *Azathioprina*, în doză de 2-3 mg/kg, în asociație cu doze uzuale de corticosteroizi, poate fi de asemenea recomandată, deși rezultatele terapiei, până în prezent, nu sunt concludente. *Colchicina* în doză de 0,6 mg zilnic a fost folosită în serii mici de bolnavi, cu unele rezultate în stabilizarea bolii. Medicamentul inhibă producerea de către macrofage a FGF (*fibroblast growth factor*) și are astfel un efect antifibrotic.

*D-penicilamina* (inhibitor al acumulării collagenului), a fost administrat, cu rezultate favorabile în fibroza pulmonară asociată sclerozei sistemice. Mai recent s-a încercat *ciclosporina*, supresor potent al funcției limfocitelor T și astfel al răspunsului imun mediat celular; efectele sale adverse redutabile (hipertensiunea arterială, nefrotoxicitatea) îi limitează foarte mult indicațiile.

Tratamentul cu intenție patogenică trebuie prelungit cel puțin un an, cu excepția situațiilor speciale produse de efectele adverse ale medicației, de altfel numeroase.

Alte modalități de tratament în FPI sunt comune cu cele folosite în fibrozele pulmonare de etiologii diverse și sunt prezentate la finalul capitoului.

Oprirea evoluției bolii este obținută în 20-30% din cazuri. Dintre formele histologice, în pneumonia interstițială descumativă se obține o proporție mai ridicată de ameliorări (până la 60%).

Urmărirea eficienței tratamentului are drept principal criteriu examenul funcțional respirator și indicatorii activității procesului morbid. Examenul radiologic dă rezultate cu atât mai puțin concludente cu cât remanierele paren-

chimatoase sunt mai avansate. Rezultatul terapeutic trebuie controlat prin reexaminări periodice la interval de 1-6 luni.

FPI, la pacienți selecționați cu boală avansată, reprezintă indicație de elecție pentru *transplant pulmonar*. Transplantarea unui singur plămân este superioară transplantului cord-plămân, atât ca morbiditate, cât și ca mortalitate. Supraviețuirea la 1 an este de peste 45% la pacienții cu un singur plămân transplantat.

### FIBROZA PULMONARĂ ÎN SARCOIDOZĂ

Fibroza *sarcoidozică* succede aproape invariabil leziunile inițiale (adenopatii bilaterale simetrice, nodulație miliară, reticulo-nodulație difuză etc.) a căror rezoluție nu se realizează în 2 ani. Constituirea leziunilor fibrotice în sarcoidoză o clasifică în stadiul IV de boală. Proporția cazurilor care prin cronicizare ajung la fibroză este evaluată la aprox. 20%.

*Rădiologic*, fibroza din sarcoidoză se prezintă ca umbre liniare grosolane și neregulate, care radiază de la hil spre periferie, predominând în zonele înalte ale plămânilor; la acestea se pot asocia bule, bronșiectazii și emfizem difuz. *Tabloul clinic și funcțional* respirator este cel comun al PIDF, iar tabloul histologic (biopsii) este dominat de fibroză, granuloamele sardoidotice – leziune caracteristică – fiind slab reprezentate sau lipsind în stadiile avansate. În LBA aceste cazuri prezintă frecvent tabloul unei alveolite cu procent crescut de neutrofile.

Distorsiunea arhitecturii pulmonare care are loc la pacienții cu sarcoidoză avansată predispune la numeroase complicații care pot face diagnosticul de sarcoidoză dificil. Ariile cavitare și bronșiectaziile sunt susceptibile la infecții repetate, relativ frecvent cu *Aspergillus*. Aspergiloamele însoțite de hemoptizii pot să orienteze diagnosticul, într-un caz de FID de etiologie neprecizată.

### FIBROZA PULMONARĂ ÎN COLAGENOZE

În **lupusul eritematos sistemic** manifestarea cea mai comună este pleurezia lupică, în timp ce determinările interstițiale sunt rare (pneumonie interstițială acută sau cronică, pneumonie interstițială limfocitară sau bronșiolită obliterantă), iar evoluția lor spre fibroză mutilantă, excepțională. Fibroza interstițială pulmonară (FIP) lupică se poate dezvolta independent de pneumonita lupică sau ca o sechelă a acesteia. Manifestările sale clinice sunt similare cu cele întâlnite în FPI. Spre deosebire de FPI, fibroza lupică se asociază cu pleurezia la aprox. 40% din cazuri. Acest tip de afectare pulmonară lupică este mai frecventă la subgrupa de LES cu manifestări asociate de sclerodermie. Scăderea capacității de difuziune a CO este un parametru sensibil pentru afectarea interstițială în LES.

Mai frecvente sunt determinările interstițiale în **poliartrita reumatoidă**. FIP reumatoidă are o prevalență de 2-5% dintre pacienții cu PR dar pro-

centul pacienților crește mult dacă diagnosticul se stabilește pe date de explorare funcțională pulmonară sau pe date histologice. Aproximativ o treime din bolnavii cu pleurezie reumatoidă au și determinări parenchimatoase, dintre care cea mai frecventă este pneumonia interstițială, cu sau fără fibroză. *Histologic* se observă o infiltrație interstițială cu limfocite și plasmocite și deseori noduli limfoizi cu centri germinativi. Tabloul histologic este nespecific, asemănător cu cel din FPI. Aspectele histologice care pot diferenția pneumonita interstițială cu fibroză din PR de FPI includ: infiltrat limfocitic predominant, hiperplazie de foliculi limfoizi și prezența granuloamelor reumatoide (noduli reumatoizi), cu sau fără necroză centrală.

În faza inițială „subacută“ a bolii *aspectul radiologic* este cel de nodulație difuză, deseori miliariformă, pentru ca în fazele mai avansate imaginile să fie asemănătoare cu cele din FPI, cu excepția creșterii prevalenței nodulilor (cu sau fără excavare) și a îngroșărilor pleurale. Pe plan *clinic* procesul este de regulă asimptomatic sau oligosimptomatic. *Testele funcționale respiratorii* evidențiază la 30-40% din pacienți cu artrită reumatoidă anomalii de tip restrictiv. Scăderea capacității de difuziune a CO precoce, instalată în cazul afectării interstițiale, este și cel mai bun predictor de fibroză la examenul biopsic. LBA ajută la excluderea altor afecțiuni cu interesare interstițială și alveolară, dar și la estimări prognostice în FIP din PR. Creșterea numărului de limfocite în lichidul de LBA s-ar întâlni în stadiile precoce ale afectării pulmonare, în timp ce predominanța polinuclearelor s-ar găsi în stadiile tardive. Standardul de aur în diagnostic îl reprezintă biopsia pulmonară. Administrarea unei terapii adecvate asigură în general un prognostic mai bun decât în FPI, progresiunea spre insuficiență respiratorie întâlnindu-se foarte rar. De semnalat că o parte din medicamentele folosite în tratamentul PR pot produce toxicitate pulmonară. Metothrexatul, ciclofosfamida, D-penicilamina, sărurile de aur, pot produce pneumonite care mimează fibroza pulmonară incipientă din PR.

În **scleroza sistemică** (sclerodermie) coafectarea plămânului este mai frecventă și mai severă decât în oricare altă colagenoză. Leziunile sunt constant prezente la necropsie, deși numai 15-25% din cazuri prezintă anomalii radiologice și/sau simptome respiratorii.

*Histopatologic* tabloul este cel al unei fibroze interstițiale difuze cu componentă alveolitică slabă sau absentă. Fibroza afectează și vasele pulmonare (vasculită); uneori, vasculita pulmonară este severă și predominantă, antrenând hipertensiune pulmonară și cord pulmonar, chiar fără anomalii fibrotice radiologice sau morfologice. În stadiile tardive tabloul radiomorfologic este cel al „plămânului în fagure“, comun majorității PIDF. *Radiologic* se observă în mod obișnuit secvența: reticulație fină, reticulație grosolană, plămân distrus fibros, cu predominanță spre bazele pulmonare. Fibroza esofagului poate adăuga drept complicații refluxul eso-bronșic și pneumonia de aspirație. CT de înaltă rezoluție detectează mai bine decât radiografia toracică convențională boala precoce, cu aspect de „geam mat“ și anomaliile reticulare sugestive de fibroză.

LBA este folositor pentru a identifica pacienții cu alveolită activă și care răspund la o terapie antiinflamatorie agresivă. Afluxul de neutrofile asociat cu producția crescută de collagen este prima modificare morfologică în fibroza pulmonară din scleroza sistemică. La o parte din pacienți se găsește o predominanță limfocitară, în special dacă au sindrom Sjögren secundar. *Clinic*, debutul determinărilor pulmonare fibrotice din sclerodermie este insidios, iar simptomul dominant este dispneea lent progresivă.

Fibroza pulmonară este rară în sindromul **dermato-polimiozită**. Ea asociază, în momentul diagnosticării, fibroză difuză cu infiltrația limfo- și plasmocitară a interstițiului alveolar. Anomaliile radiologice nu au elemente specifice și afectează predominant regiunile bazale.

**Sindromul Sjögren** se asociază în 50% din cazuri cu alte colagenoze (artrită reumatoidă, lupus sistemic etc.) care determină frecvența și particularitățile PIDF secundare. PIDF pare totuși frecventă și în sindromul Sjögren *primar* (9-75% în diferite statistici). Afectarea difuză a interstițiului poate fi identificată la aprox. o treime din cazurile de sindrom Sjögren fie sub formă de fibroză interstițială, fie ca infiltrație limfocitară difuză.

În **boala mixtă a țesutului conjunctiv** fibroza pulmonară are de asemenea caracteristicile componentelor colagenetice prezente.

## HISTIOCITOZA X

Histiocitoza X pulmonară este o *granulomatoză* caracterizată prin aggregate celulare (eozinofile, limfocite, plasmocite, neutrofile), conținând celule histiocitare de tip particular, identice cu celulele Langerhans din epidermul normal, în care se evidențiază ultramicroscopic „corpi X” intracitoplasmatici în formă de baghetă sau rachetă.

S-au descris *forme cu localizări multiple* (boala Letterer-Siwe, granulomul eozinofil multifocal, sindromul Hand Schüller-Christian) și *forme localizate* care afectează oasele (granulomul eozinofil osos) sau plămânul (histiocitoza X pulmonară). În cazuri rare histiocitoza pulmonară se asociază cu determinări extratoracice (diabet insipid, lacune osoase).

Pacienții sunt mai ales tineri (vârstă medie, 30 ani) și în majoritate fumători. Boala este descoperită fie întâmplător, în cursul unui examen radiologic, fie datorită manifestărilor clinice mai frecvente: dispnee, pneumotorax spontan, determinări extratoracice.

*Aspectul radiologic tipic* este reticulomicronodulația difuză, frecvent asociată cu arii microchistice (plămân „în fagure”). Anomaliile afectează dominant regiunile medii și inferioare ale câmpurilor pulmonare. Volumul pulmonar este normal sau crescut, prin distensie.

**Elementele diagnosticului** sunt, în afara *tabloului radio-clinic*: datele *examenului funcțional*, caracterizat prin asocierea frecventă a sindromului restrictiv de tip interstițial cu anomalii de tip obstructiv; *datele LBA*, foarte caracteristice, evidențiază o hipercelularitate cu predominantă macrofagică,



procente moderat crescute de eozinofile și neutrofile, limfocite crescute numai în cifră absolută, cu predominanță celulară CD 8. În LBA creșterea peste 5% a celulelor care fixează anticorpii monoclonali OKT 6 este practic patognomonică. De asemenea studiul ultrastructural al celulelor permite evidențierea celulelor Langerhans purtătoare de corpi X.

Diagnosticul histiocitozei X este facilitat și de descoperirea eventualelor *determinări extratoracice*, cele mai caracteristice fiind diabetul insipid, lacunele osoase craniene și granulomele indolente, juxtadentare.

**Prognosticul** este agravat de vârsta tânără, determinările multiple și prezența simptomelor generale. Boala pulmonară are evoluție variabilă și imprevizibilă, existând forme latente clinic, stabilizări spontane și agravări progresive. *Corticoterapia* dă rezultate inconstante. La formele grave și rapid evolutive sunt indicate *citostatice* (Vinblastină, Clorambucil).

## PIDF DE CAUZĂ CUNOSCUTĂ

**Pneumopatiile de hipersensibilizare** pot realiza în evoluție aspect de fibroză interstițială difuză (vezi cap. „Alveolite alergice extrinseci”).

## PNEUMOCONIOZE MINERALE

Injuria pulmonară prin pulberi minerale reprezintă o cauză importantă de fibroză pulmonară difuză (vezi și capitolul „Pneumoconioze”).

Fibrozele interstițiale difuze pneumoconiotice au ca principali agenți etologici pulberile conținând silicați fibroși (asbest, talc, argilă fibroasă), unele particule metalice (aluminiiu, tungsten, beriliu, fier) și, relativ rar, siliciu (silicoza sablatorilor).

**Asbestoza** este o pneumoconioză gravă caracterizată prin fibroză peribronșiolară care invadează septe alveolare vecine realizând prin progresiune tabloul unei fibroze interstițiale difuze, uneori cu zone de transformare fibrochistică a țesutului pulmonar. În interstițiu, în spațiile aeriene și pereții bronșiolari se găsesc „corpi asbestozici”, reprezentând fibre de asbest învelite în feritină și proteine („corpi feruginoși”). Determinările pulmonare se asociază frecvent cu îngroșarea pleurei.

Fibrogeneza asbestozică a fost explicată prin acțiunea iritantă directă a fibrelor de asbest, prin răspunsul tisular la acidul silicic eliberat și la unii ioni metalici și prin reacția autoimună la antigenii formați prin interacțiunea dintre asbest și macrofage.

Dispneea este simptomul caracteristic. Ea apare după cel puțin 20-30 de ani de expunere și continuă să se agraveze și după eliminarea acesteia. Tusea, uneori productivă, însoțește frecvent dispneea. La examenul obiectiv se constată, variabil, crepitații la bazele plămânilor, degete hipocratice și, în stadiile avansate, semne de cord pulmonar. În asbestoză cancerul bronșic și mezoteliomul pleural reprezintă complicații relativ frecvente.

*Fibroze interstițiale difuze determină, de asemenea, talcul („talcoza“), oxizii de fier (hematita), tungstenul (carbura de tungsten) și aluminiul (particule metalice și oxizi).*

Pulberea de beriliu (silicat, oxid, hidroxid, cloruri, sulfat) poate produce berilioze cu evoluție acută sau cronică.

*Forma acută* succede expunerilor scurte și intense. Ea debutează la câteva ore sau zile de la expunere sau după câteva săptămâni de manifestări insidioase. Tabloul radioclinic este cel al unei pneumonii chimice acute cu lezare alveolară difuză, fără caractere specifice. Aproximativ 10% din cazurile acute se cronicizează.

*Forma cronică*, mai frecventă, are debut insidios, cu dispnee de efort, survenind la interval de 10-15 ani de la începutul expunerii.

*Tabloul morfopatologic*, similar cu cel al pneumopatiilor de hipersensibilizare sau, uneori, al sarcoidozei, este cel al unei fibroze interstițiale difuze, cu sau fără zone, „în fagure de miere“ precedată de infiltrarea limfocitară a interstițiului și leziuni granulomatoase fără necroză. Leziuni granulomatoase pot fi prezente și în alte organe și țesuturi (ficat, splină, ganglion), ridicând probleme de diagnostic diferențial cu un granulom sarcoidozic. *Tabloul radiologic* este cel comun proceselor interstițiale difuze cu topografie obișnuit mediopulmonară, ajungând în stadiul avansat la reticulație difuză retractilă, uneori cu umbre nodulare conglomerate.

**Silicoza**, cea mai frecventă pneumoconioză, nu afectează difuz interstițiul pulmonar decât rar și anume în cazul inhalării în concentrație mare de particule fine de bioxid de siliciu (silicoza sablatorilor).

Boala are evoluție acută sau subacută spre insuficiență respiratorie sau cardiacă dreaptă. În restul formelor de silicoză leziunile au caracter dominant nodular (noduli hialini sau fibroconiotici).

În practică, diagnosticul pneumoconiozelor minerale poate fi susținut prin corelarea caracteristicilor expunerii cu tabloul radioclinic. Confirmarea tipului etiologic reclamă examenul citologic al sputei sau LBA (corpi asbestozici) și/sau examenul histopatologic și mineralogic al fragmentelor tisulare prelevate biopsic.

## PIDF PRIN NOXE CHIMICE

**Oxygenoterapia prelungită**, în hiperoxie, poate produce leziuni pulmonare severe, uneori letale, reproduse experimental pe animal. Ele constau în principal în edem interstițial, hemoragii alveolare, necroză endotelială, lezarea epiteliului alveolar cu formarea de membrane hialine și, în continuare, fibroză interstițială difuză. Aspectul histologic, în perioada acută, este similar cu al sindromului de detresă respiratorie acută, de alte etiologii.

Nocivitatea oxigenului în concentrații mari rămâne totuși controversată și greu demonstrabilă la om, deoarece observațiile care au condus la suspectarea ei se referă la cazuri în insuficiență respiratorie, sub ventilație asistată, cazuri cu surse preexistente de lezare alveolară difuză.

Dintre gazele iritante **oxizii azotului** ( $\text{NO}_2$  și  $\text{N}_2\text{O}_4$ ) acționează prin acidul azotic pe care îl formează în țesuturi, producând efecte pulmonare similare cu inhalare de vapori de acid azotic.

Oxizii azotului, mai grei decât aerul, se formează în silozurile de cereale la 3-10 zile după umplerea lor. Inhalarea lor produce „boala lucrătorilor din silozuri”, a cărei gravitate depinde de intensitatea și durata expunerii. Expunerile intense pot determina un edem pulmonar acut, letal. Obișnuit însă evoluția este trifazică, cu un episod bronșiolitic inițial (tuse, dispnee, slăbiciune), urmat de un interval de latență clinică de 2-5 săptămâni, după care boala reapare, îmbrăcând tabloul unei bronșiolite obliterante difuze, care poate regresa spontan sau evolua spre o fibroză interstițială difuză.

**Fumurile industriale** (particule fine, de  $0,2-1 \mu$ ) pătrund cu ușurință, la fel ca vaporii și gazele, în plămânul distal. Cele iritante pot produce o pneumonie interstițială chimică, cu potențial fibrogen. Din această categorie fac parte fumurile de *bauxită* (oxid de aluminiu), *beriliu* și probabil *cadmiu*.

Efecte fibrogene, constatate și în experimente pe animal, au și intoxicațiile accidentale cu vapori de **mercur** (de regulă letale).

Intoxicația cu **paraquat** (ierbucid), prin ingestie accidentală sau în scop de sinucidere, produce necroze celulare extinse, în plămân, inimă și rinichi. La pacienții care supraviețuiesc peste 10 zile, necropsia arată distrugerea fibrochistică a plămânilor.

Produsele de rafinare a petrolului și în primul rând **Kerosen**-ul pot de asemenea determina după ingestie fibroză pulmonară difuză, mai ales prin intermediul unei pneumonii chimice de aspirație produsă în cursul vărsăturilor violente ce succedă ingestiei toxicului.

## RADIAȚII IONIZANTE

Expunerea toracelui la raze X, în doze semnificative, se produce în cursul tratamentelor pentru neoplasm de sân, carcinom bronhopulmonar, limfoame maligne sau tumori mediastinale. În funcție de condițiile iradierii – doză, durată, aria expusă, tipul de energie radiantă folosită – pot apărea manifestări pulmonare legate strict de iradiere și/sau de unele complicații asociate. Pneumonita de iradiere și fibroza de iradiere sunt cele mai frecvente complicații pulmonare apărute. Mai puțin comune sunt bronșita de iradiere și revărsatul pleural. Suprainfecția microbiană poate complica oricare din tablourile clinice semnalate.

Reacțiile pulmonare la iradiere se constată la aprox. 10-15% din persoanele expuse, mult mai frecvent în cancerul de sân și în limfoamele mediastinale iradiate.

**Pneumonita de iradiere** este o complicație a terapiei cu radiații, cu apariție la aprox. 8 săptămâni de la încheierea tratamentului cu minim 40 Gy. Localizarea sa este în regiunea pulmonară care a primit dozele terapeutice

de radiații. Manifestările clinice sunt relativ tardive și, de regulă, modificările radiologice le precedă pe cele clinice.

Pneumonita poate fi total asimptomatică, fiind o descoperire radiologică la un pacient care a avut o iradiere pe torace în urmă cu 2-4 luni sau se poate manifesta relativ nespecific. Dispneea este simptomul principal; inițial este ușoară, apărând numai la efort, ulterior progresează spre dispnee la minim efort sau de repaus. În același timp cu dispneea apar tusea seacă sau cu spută minimă, mucoasă, subfebrilitate, fatigabilitate.

Examenul fizic este de obicei sărac sau negativ, discordant cu dispneea și tusea supărătoare. În formele severe, avansate, poate apărea detresă respiratorie.

**Fibroza pulmonară postiradiere** este precedată de o pneumonită de iradiere, frecvent puțin simptomatică sau nediagnosticată ca atare. Modificările radiologice – care reprezintă baza diagnosticului – se constituie progresiv, la 6-24 luni după iradiere și vor persista – aproape fără vreo schimbare – pentru tot restul vieții.

Manifestările clinice pot fi absente sau minime, ca de exemplu scăderea toleranței la efort. Dacă pacienții au în istoric afecțiuni pulmonare preexistente sau o pneumonită de iradiere severă, atunci fibroza pulmonară se însoțește de dispnee moderat-severă sau/și tablou de insuficiență respiratorie cronică.

Semnele fizice, dacă sunt prezente, sunt rezultatul reducerii de volum a plămânului în zona de fibroză, cu supradenivelarea diafragmului, reducerea amplitudinii inspiratorii și eventual deplasarea mediastinului spre plămânul afectat.

Manifestările clinice ale pneumonitei/fibrozei pot fi amplificate prin complicații, unele frecvente ca suprainfecția bacteriană, altele mai rare ca revărsatul pleural, pneumotoraxul și reacția pericardică postiradiere.

**Modificările radiologice** în pneumonita de iradiere/fibroza sunt mult mai frecvente decât simptomele. Ele apar, de obicei cu aproximativ 2-3 săptăm. înaintea manifestărilor clinice, în medie la 4-8 săptămâni după încheierea iradierii. La început modificările radiologice au aspectul clasic de „geam mat”, sunt moi, traducând reacția morfologică interstițială și alveolară. Ulterior ele evoluează ca opacități multiple micronodulare sau nodulare cu tendința la confluență sau chiar la sistematizare segmentară.

Aspectele radiologice de pneumonită pot persista mai multe luni și evoluează spre aspect de fibroză pulmonară limitată. Regiunea cu fibroză este mai densă, are aspect neomogen și numeroase opacități lineare, neregulate sau chiar aspecte chistice (aspect de fagure de miere). Zona pulmonară cu fibroză tinde să se contracte, și dacă este mai întinsă mediastinul este tracționat. De obicei aspectele radiologice de fibroză se stabilizează după 1-2 ani.

Caracteristic pneumonitei și fibrozei este limitarea modificărilor radiologice pulmonare, în aria iradiată. Foarte rar, modificările radiologice și morfologice depășesc cu mult regiunea iradiată sau se constituie în plămânul con-

trolateral, sugerând intervenția unor mecanisme imune sau obstrucția drenajului limfatic.

**Modificările morfologice** în pneumonita de iradiere sunt progresive până se realizează un aspect de fibroză nespecifică. La 4-12 săptămâni după încheierea radioterapiei, în etapa de pneumonită, modificările sunt la nivel vascular, alveolar și interstițial, practic în toate structurile pulmonare. Endoteliul capilar este afectat, perfuzia scade în zona iradiată și se produce o creștere a permeabilității vaselor pulmonare. Spațiul interstițial este îngroșat prin edem, infiltrat mononuclear și în parte prin exces de collagen. În spațiul alveolar se găsesc celule descumate, uneori cu aspecte bizare, exsudat bogat în fibrină sau membrane hialine.

După 6 luni sau mai mult, după încheierea curelor de iradiere, se constituie un aspect de fibroză nespecifică, cu obliterarea spațiilor alveolare și a vaselor în zona afectată.

Mecanismul intim al dezvoltării fibrozei pare a fi scăderea producerii activatorului de plasminogen și a activității fibrinolitice în zona pulmonară iradiată. Activatorul de plasminogen este produs de celulele endoteliale și macrofagele alveolare și iradierea scade eliberarea de activator de plasminogen. Pe de altă parte, fibrinogenul care trece în spațiul interstițial ca rezultat al injuriei endoteliului capilar este depozitat ca fibrină și nu mai este adecvat lizat de o activitate fibrinolică scăzută. Depozitele de fibrină stimulează fibroblaștii și secreția de collagen.

**Diagnosticul** pneumonitei de iradiere este adesea dificil, având în vedere contextul neoplaziei, tratamentele complexe administrate (radioterapie și chimioterapie), starea imunologică.

Diagnosticul diferențial trebuie întotdeauna să includă recurența (recidiva) neoplaziei, infecția pulmonară, determinările pulmonare la chimioterapie, tromboembolismul pulmonar.

Diferențierea pneumonitei de iradiere de recidiva neoplaziei este ușurată de câteva elemente importante: recurența neoplaziei se produce la mai mult de 4 luni de la iradiere; modificările radiologice sunt progresive în neoplazie și simptomatologia este mai pregnantă (dispneea) și uneori severă; se pot identifica metastaze în zone diverse, dacă explorarea este completă.

După o urmărire de câteva zile, pneumonitele infecțioase se diferențiază ușor de pneumonita de iradiere. Mai dificilă este situația suprainfecției microbiene pe o leziune pulmonară anterioară produsă prin iradiere. Examenul repetat al sputei și urmărirea modificărilor radiologice sub antibiotice ajută mult la definirea diagnosticului.

**Tratamentul** pneumonitei/fibrozei de iradiere are câteva particularități.

Pentru pacienții cu forme ușoare de boală se prescrie tratament simptomatic (reducere de activitate, antitusive, eventual antiinflamatoare nonsteroidiene) și urmărire. Dacă pneumonita este simptomatică și mai ales dacă debutează precoce sau are progresie rapidă, se amân timerază corticosteroizi, în doză de 1 mg/kg/zi, pentru câteva săptămâni. Doza se reduce la amendarea simptomelor dar corticosteroizii se reiau la reapariția simptomelor.

Unii autori recomandă profilactic doze mici de corticosteroizi, înainte de începutul pneumonitei sau cât mai precoce. Beneficiul tratamentului este mai mic dacă acesta începe când afecțiunea este simptomatică.

Tratamentul fibrozei pulmonare postiradiere constituite este asemănător cu al fibrozelor interstițiale de alte etiologii; leziunile sunt însă frecvent limitate și nu necesită măsurile complexe de tratament folosite în fibrozele interstițiale extensive.

## DIAGNOSTICUL PIDF

Principalele elemente ale diagnosticului pozitiv al PIDF cronice sunt redate în tabelul V.

În practică, diagnosticul se bazează pe evidențierea radiologică a unei infiltrații pulmonare difuze de tip interstițial sau mixt asociată cu semne clinice de pneumopatie dispneizantă la efort și cu anomalii spirometrice de tip restrictiv – interstițial.

TABELUL V

### Elementele diagnosticului pozitiv în PIDF cronice

#### 1. Clinice

Simptome respiratorii cu alură cronic progresivă centrate de dispneea de efort  
Crepitații fine la bazele pulmonare

#### 2. Radiologice

Infiltrație difuză de tip interstițial sau mixt  
Semne de fibroză retractilă („plămân mic”)\*  
Imagini fibrochistice („fagure de miere”)\*

#### 3. Funcționale

Restricție volumetrică  
Rigiditate pulmonară  
Transfer alveolo-capilar redus  
Hipoxemie  
(Obstrucție bronșică distală)\*\*

\* În stadiile avansate (FPI, sarcoidoză, alveolite alergice ș.a.).

\*\* Frecvență (FPI, histiocitoză X, limfangiomatoză ș.a.).

Elementele menționate sunt de regulă suficiente pentru a formula diagnosticul *generic* de PIDF, nu însă și pe cel *specific*, definind o anume entitate morbidă a grupului (FPI, sarcoidoză, alveolită alergică etc.).

Trecerea de la diagnosticul generic la cel specific (**diagnosticul diferențial**) trebuie precedată de *eliminarea* din grupul nosologic mai larg al *pneumopatiilor infiltrative* difuze (tabelul I) a celor *nefibrozante* (limfangită carcinomatoasă, stază pulmonară cardiogenă, infecții respiratorii cu tropism interstițial etc.). În asemenea cazuri contextul clinic și radiologic oferă, în general, elemente necesare pentru o certă orientare a investigațiilor (focar neoplazic primar, cardiopatie cronică, infecție respiratorie acută etc.). Mai

dificilă este eliminarea unor afecțiuni rare de asemenea nefibroze (limfangiomatoză) și, uneori, lipsite de tropism interstițial (proteinoza alveolară, amiloidoza pulmonară etc.), care nu pot fi recunoscute decât prin investigații suplimentare specializate.

După această evaluare inițială, strategia diagnosticului diferențial al PIDF reclamă într-o etapă următoare identificarea PIDF de cauză *cunoscută* („anchetă epidemiologică“).

Interogatoriul detaliat și precis este, în această etapă, de o importanță capitală. El va stabili un „curriculum laboris“ exhaustiv (ocupație, loc de muncă, expuneri nocive), va explora ambianța domestică (expunere la antigeni sau iritanți), va reconstitui antecedentele medicale și terapeutice (boli și medicamente cu posibil răsunet asupra interstițiului pulmonar) și va identifica eventualele boli cu caracter familial (neurofibromatoze). Examenul fizic poate atrage atenția asupra unei boli sistemice cu răsunet pulmonar (sarcoide cutanate, artrită reumatoidă, lupus eritematos facial, sclerodactilie, atrofii musculare polimiozice etc.). În sfârșit unele particularități ale tabloului radiologic pot orienta spre o anumită etiologie sau profil morbid.

Principalele elemente, clinice și radiologice, de orientare a diagnosticului sunt sintetizate în tabelele VI-VII.

TABELUL VI

Elemente de orientare clinică asupra etiologiei și contextului morbid al PIDF

Informație	Orientare diagnostică
Expuneri la noxe profesionale sau domestice	Pneumoconioze, alveolite alergice extrinseci, intoxicații
Tratamente medicamentoase, radioterapie	PIDF iatrogene
Insuficiență ventriculară stângă, stenoză mitrală, uremie cronică	Edem pulmonar interstițial cronic
Adenopatii periferice	Sarcoidoză, cancer, limfoame maligne, hemopatii, tuberculoză
Degete hipocratice	FPI
Determinări cutanate	Sarcoidoză, lupus eritematos sistemic, sclerodermie, neurofibromatoză
Determinări osoase	Histiocitoză X, cancer
Determinări articulare	Artrită reumatoidă
Determinări oculare	Sarcoidoză
Determinări mucoase	Sindrom Sjögren

TABELUL VII

Elemente de orientare radiologică în diagnosticul PIDF

Semne	Orientare diagnostică
<i>Torace</i>	
Geode osoase	Histiocitoză X
Distensie	Histiocitoză X, limfangiomatoză
Retracție („plămân mic“)	FPI (stadiul avansat)

TABELUL VII (continuare)

<i>Semne</i>	<i>Orientare diagnostică</i>
<i>Plămâni</i>	
Predominență bazală	FPI, colagenoză
Predominență mediopulmonară	Sarcoidoză, histiocitoză X
Predominență apicală	Pneumoconioză, tuberculoză
Aspect de „sticlă mată“	Alveolite alergice extrinseci, pneumonie descuamativă, proteinoză alveolară
Aspect miliariform	Sarcoidoză, tuberculoză
Aspect fibrochistic („fagure“)	FPI, sclerodermie, histiocitoză X, limfangiomatoză
<i>Pleură și diafragm</i>	
Pleurezie	Colagenoză
Calcificări, plăci pleurale	Asbestoză
Pneumotorax	Limfangiomiomatoză, histiocitoză X
<i>Ganglioni mediastinali</i>	
Bilaterali	Sarcoidoză
Calcificați („coji de ou“)	Silicoză

În funcție de orientarea în cauză se indică examenele paraclinice cu rol prioritar în confirmarea diagnosticului (tabelul VIII).

TABELUL VIII

## Investigații paraclinice necesare diagnosticului specific al PIDF

<i>Orientare diagnostică<sup>1</sup></i>	<i>Exame de confirmare</i>
FPI	LBA, biopsie pulmonară
Sarcoidoză	LBA, ACE <sup>2</sup> , biopsii <sup>3</sup>
Alveolite alergice extrinseci	LBA, teste imunologice <sup>4</sup> , biopsie pulmonară
Pneumoconioze minerale	Examen mineralogic (spută, biopsie pulmonară), examen al sputei (corpi asbestozici)
Histiocitoză X	LBA (patognomic: celule cu antigen OKTG), biopsie pulmonară (la ultramicroscopie: corpi X)
Colagenoze/vasculite	Biopsie pulmonară
Boli rare:	
Amiloidoză pulmonară	
Hemosideroză idiopatică	Biopsie pulmonară
Proteinoză alveolară	
Limfangiomatoză	
Neurofibromatoză	

<sup>1</sup> Furnizată de datele radio-clinice (tabelele VI și VII).

<sup>2</sup> Angiotensinconvertaza serică.

<sup>3</sup> Biopsii pulmonare și extrapulmonare.

<sup>4</sup> Precipitine specifice.

În PIDF de cauză cunoscută identificarea agentului cauzal, într-un context clinic, radiologic și de laborator compatibil cu prezumția diagnostică și făcând improbabil un diagnostic alternativ este de regulă suficientă. Investigații suplimentare specializate nu sunt necesare decât în unele cazuri (diagnostic incert, expertiză, cercetare).



Problema *PIDF* de cauză *necunoscută* se pune numai după eliminarea oricărei cauze cunoscute potențiale. Diagnosticul este relativ ușor dacă *PIDF* apare asociată cu o boală de sistem bine caracterizată pe plan clinic și paraclinic (sarcoidoză, colagenoză/vasculită).

Mai dificilă este confirmarea suspiciunii de *FPI*, sugerată de tabloul radioclinic și evolutiv, precum și diferențierea ei de alte pneumopatii difuze cu tablou asemănător. În asemenea situații sunt indicate metode de investigație specializată, unele cu caracter semi-invaziv sau invaziv (lavaj bronhoalveolar, scintigrafie cu  $Ga^{67}$ , biopsii pulmonare transbronșice sau chirurgicale etc.).

Lavajul bronhoalveolar (tabelul IV) aduce în sprijinul diagnosticului de *FPI* prezența unei alveolite cu neutrofile ( $>4\%$ , putând ajunge până la  $20\%$ ), însoțind o hipercelularizare a lichidului recoltat. Uneori neutrofilia *LBA* se asociază cu creșterea procentului eozinofilelor. În sarcoidoză *LBA* evidențiază o creștere a procentului limfocitelor *T* (alveolită limfocitară), cu raport  $CD4/CD8$  crescut ( $>2,5$ ) și, uneori, creșterea procentului neutrofilelor (în special în sarcoidozele cu evoluție fibrogenă). Alveolita limfocitară este caracteristică și pneumopatiilor de hipersensibilizare, dar cu valori mai ridicate decât în sarcoidoză ( $30-60\%$ ) și cu preponderența limfocitelor *T* supresoare ( $CD8$ ).

În histiocitoza *X*, hipercelularitatea *LBA* se asociază cu o creștere moderată a procentului de neutrofile și eozinofile, numărul limfocitelor este redus ca proporție dar crescut în cifră absolută ( $CD8$ ). Celule de tip Langerhans conținând „corpi *X*” pot fi identificate prin examen ultramicroscopic sau imunologic (antigen *OKTG*) în sedimentul *LBA*. Proporția lor ridicată ( $>5\%$ ) este evasipatognomonică.

În *PIDF*, aportul diagnostic al datelor histopatologice este superior datelor furnizate de *LBA*. Aplicată în timp util, prelevarea biopsică permite identificarea leziunilor alveolitice și granulomatoase, a măsurii în care ele au suferit transformarea fibroasă și a diferitelor tipuri lezionale (sarcoidoză, pneumonie interstițială descuamativă sau limfocitară, bronșiolită obliterantă etc.). Biopsia endoscopică transbronșică are în general un randament diagnostic mai slab decât biopsia chirurgicală pe torace deschis (cu excepția sarcoidozei). Biopsia chirurgicală este de regulă necesară pentru certificarea diagnosticului de *FPI* și pentru identificarea altor boli ca proteinoza alveolară, hemosideroza idiopatică, amiloidoza pulmonară, limfangiomatoza ș.a.

În stadiile avansate, tabloul biopsic nu mai prezintă interes diagnostic, el fiind cel al unei fibroze difuze „anonime” (nespecifice).

Probleme speciale de diagnostic diferențial pun cazurile cu alură clinică *acută* sau *subacută* care evoluează rapid spre fibroză difuză. Unele se înscriu în categoria edemelor lezionale grave („lezare alveolară difuză”) întâlnite în împrejurări variate (tabelul III) și grupate în „sindromul detresei respiratorii acute a adultului”. Principalele elemente ale diagnosticului sunt: condițiile apariției bolii; caracterul acut, progresiv, rebel la oxigenoterapia de rutină al insuficienței respiratorii; imaginea radiologică de edem alveolar și interstițial.

O parte din supraviețuitori se vindecă păstrând sechele fibroase interstițiale cu caracter stabil. Alte cazuri sunt pneumopatii interstițiale acute, rapid progresive, cu prognostic amenințător prin agravarea insuficienței respiratorii. Cele idiopatice (sindrom Hamman-Rich) trebuie diferențiate de altele la care o etiologie poate fi precizată (viroze, pneumocistoza, tuberculoză, medicamente citolitice, noxe chimice, diverse). În acest scop, bilanțul clinic și paraclinic se completează prin LBA (cu examene citologice, microbiologice, imunologice etc.) și, la nevoie, prin biopsii pulmonare.

## EVOLUȚIA, COMPLICAȚIILE ȘI PROGNOSTICUL PIDF

Heterogenității etiopatogenice a PIDF îi corespunde o gamă variată de modalități evolutive.

Agresiunile brutale de natură infecțioasă, toxică sau antigenică pot da naștere la **tablouri de insuficiență respiratorie acută**, deseori letală. În astfel de cazuri potențialul fibrogen al leziunilor nu se manifestă decât la bolnavii care supraviețuiesc 1-2 săptămâni sau mai mult. Eliminarea sau încetarea acțiunii agentului patogen face posibilă vindecarea cu sechele funcționale proporționale cu gradul fibrozei respiratorii reziduale. Exemple tipice sunt în acest sens sindromul detresei respiratorii acute a adultului și unele bronhopneumopatii chimice acute (mercur, beriliu, oxizi de azot ș.a.).

**Evoluția spontană** a PIDF de cauză necunoscută este variabilă și uneori imprevizibilă. În FPI și histiocitoza X s-au descris nu numai *formele progresive*, cu prognostic infaust, dar și cazuri de *stabilizare spontană* de lungă durată. În sarcoidoză, regresia unor leziuni pulmonare se poate face atât spontan, cât și sub corticoterapie.

**Evoluția sub tratament** a unor forme de PIDF este favorabilă, ca de exemplu FPI, unele fibroze pulmonare în colagenoze, fibroza pulmonară după radiații. Aplicarea mai precoce a tratamentului cu corticosteroizi sau/și imunosupresive poate conduce la rezoluția unor leziuni active alveolare-interstițiale sau la stabilizarea leziunilor.

**Dezvoltarea extensivă a fibrozei** reprezintă modalitatea comună de evoluție a PIDF, în special a formelor cu etiologie necunoscută. În etapa fibrozei pulmonare avansate, pacienții fac ușor infecții pulmonare recurente, care de obicei agravează starea funcțională pulmonară până la insuficiență respiratorie globală puțin tratabilă. Pe acest fond se dezvoltă manifestări de cord pulmonar și adesea de tromboembolism pulmonar.

În pneumopatiile de hipersensibilizare, accidentele acute apărute la câteva ore după expunere au în general o evoluție benignă, cu atenuarea simptomelor în următoarele 2-3 zile. Manifestările pulmonare tind însă să se repete la fiecare nouă expunere. Suprimarea contactelor cu antigenul poate fi urmată de vindecare, eventual cu unele sechele funcționale respiratorii. Repetarea lor, cu sau fără manifestări acute revelatoare, conduce în timp la fibroza interstițială difuză cu insuficiență respiratorie și cord pulmonar cronic sau la

constituirea unui tablou de bronhopatie cronică, uneori cu episoade intercurrente de bronhospasm.

În **silicoză** forma obișnuită este cea cu agravare lentă, după o perioadă de latență de 10-15 ani. Boala evoluează și după încetarea expunerii prin mecanisme de natură imunologică, bolnavii de silicoză progresivă sucombând prin asfixie, insuficiență cardiopulmonară și complicații intercurrente (tuberculoză, infecții nespecifice).

În cazuri mai puțin frecvente evoluția poate fi acută sau subacută, ajungându-se în câteva luni sau câțiva ani la insuficiență respiratorie acută cu insuficiență ventriculară dreaptă.

Unele fibroze difuze creează un **risc cancerigen** crescut. Astfel, carcinomele bronșice sunt întâlnite cu o frecvență semnificativ mai mare decât la populația generală la bolnavii cu FPI, asbestoză și sclerodermie. Distorsionarea fibrotică a plămânului expune, în stadiile avansate ale bolii, la complicații infecțioase (infecții sau supurații) și mecanice (pneumotorax spontan, mai frecvent în histiocitoza X).

## TRATAMENTUL PIDF

Tratamentul PIDF are drept *obiective* în formele acute ale bolii combaterea insuficienței respiratorii care pune viața bolnavului în pericol, iar în formele subacute sau cronice suprimarea fenomenelor inflamatorii și imunologice care induc fibroza.

**Tratamentul insuficienței respiratorii acute** are ca element primordial corectarea hipoxemiei prin oxigenoterapie. În sindromul detresei respiratorii acute a adultului tratamentul reclamă mijloacele și competențele specializate ale serviciilor de terapie intensivă respiratorie (ventilație asistată, ventilație în presiune expiratorie pozitivă etc.).

În formele subacute și cronice ale PIDF conduita terapeutică are drept punct de plecare **evicțiunea agentului citologic** de îndată ce acesta a fost identificat. Suprimarea expunerii poate opri evoluția procesului morbid fără a influența însă fibroza deja constituită. Este cazul pneumopatiilor de hipersensibilitate, pneumopatiilor medicamentoase, anumitor bronhopneumopatii chimice ș.a. În pneumoconiozele minerale ritmul lent al constituirii leziunilor fibrotice, latența radioclinică prelungită a acestora ca și intervenția mecanismelor imunologice de autoîntreținere fac ca evicția să fie de regulă tardivă și, implicit, fără influențe asupra evoluției.

Tratamentul leziunilor inflamatorii prefibrotice se rezumă până în prezent la **corticoterapie** și/sau **chimioterapie imunosupresoare**. Dat fiind caracterul ireversibil al leziunilor fibroase, rezultatul terapeutic depinde în largă măsură de raportul inflamație/fibroză din leziuni în momentul instituirii tratamentului.

**Corticoterapia orală sau parenterală** este aplicată ca medicație simptomatică în majoritatea formelor acute ale PIDF. În aceste forme măsurile

vizând combaterea edemului lezional și consecințele lui au prioritate, corticoterapiei revenindu-i un rol auxiliar, a cărui eficiență este considerată, de unii autori, ca îndoielnică. Ca exemplu poate fi citat sindromul detresei respiratorii acute a adultului în care efectele corticoterapiei, de stabilizare a membranei lizozomale, reducere a permeabilităților capilare și frânare a fibrogezei, sunt considerate ca mediocre de numeroși autori.

În PIDF de cauză **necunoscută** corticoterapia asociată sau nu cu medicație imunosupresivă, este sistematic aplicată în *formele active* de boală. Particularitățile tratamentului în FPI au fost detaliate la subcapitolul respectiv. În PIDF asociate cu boli sistemice (sarcoidoză, colagenoze, vasculite ș.a.), normele aplicării corticoterapiei și imunodepresoarelor sunt cele valabile pentru boala de fond.

Corticoterapia este în general apreciată ca puțin activă în histiocitoza X și neindicată în pneumoconiozele minerale.

**Insuficiența respiratorie cronică** din stadiile avansate ale bolii face necesară oxigenoterapia, ca mijloc de corectare a hipoxemiei.

În funcție de severitatea hipoxemiei, oxigenoterapia poate fi administrată fie numai în cursul eforturilor (dispozitive portabile sau rulante cu sursă de oxigen lichid), fie cvasipermanent la domiciliu (extractoare de oxigen din aerul atmosferic) sau în spital (cu sursă de oxigen lichid). Oxigenoterapia prelungită (minim 12 ore pe zi) poate ameliora toleranța la efort la unii pacienți cu FPI și crește durata supraviețuirii. Oxigenoterapia cu flux mic, în regim continuu, trebuie prescrisă la toți pacienții cu hipoxemie de repaus, mai ales în prezența policitemiei și a cordului pulmonar. Desaturarea arterială din timpul somnului, ca și cea de efort, trebuie tratate pentru a menține  $\text{SaO}_2$  de minim 90%.

Dezvoltarea cordului pulmonar și a insuficienței cardiace drept impune măsuri specifice. Diureticele și oxigenoterapia pot contribui substanțial la reducerea fenomenelor congestive și a hipertensiunii pulmonare hipoxice. Folosirea vasodilatatoarelor (isosorbid dinitrat, nitrendipina) este controversată.

Ca ultimă resursă, în special la bolnavii tineri cu evoluție rapidă spre insuficiență respiratorie, intră în discuție **indicația de transplant pulmonar**, uni- sau bilateral, sau cardiopulmonar. Câmpul de aplicare al indicației este însă restrâns de corticoterapia în doze mari sub care se află majoritatea bolnavilor (risc operator crescut).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- DAYTON C.S. et al. – Outcome of subjects with idiopathic pulmonary fibrosis who fail corticosteroid therapy. Implications for further studies, *Chest*, 1993, 103, 69-73.
- HUNNINGHAKE G.W. et al. – Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 1995, 151, 915-918.
- MORNEX J.F. et al. – From granuloma to fibrosis in interstitial lung diseases: molecular and cellular interactions, *Eur. Respir. J.*, 1994, 7, 779-785.

- ØRENS J.B. et al. – The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy – a prospective study, *Chest*, 1995, 108, 109-115.
- PANOS R.J. et al. – Clinical deterioration in patients with IPF: causes and assessment, *Am. J. Med.* 1990, 88, 394-404.
- REYNOLDS H.Y. – Bronchoalveolar lavage, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1987, 135, 250-258.
- REYNOLDS H.G. – Interstitial lung diseases. In „Harrison's of Internal Medicine“. 14<sup>th</sup> ed., Ed. Pauci A. S. et al., Mc Graw-Hill, 1998.
- SAAG K.G. et al. – Rheumatoid arthritis lung disease; determinants of physiologic and radiologic abnormalitis, *Arthritis Rheum.*, 1996, 39, 1711-1719.
- SAAG G.K. et al. – Interstitial lung diseases in „Textbook of Pulmonary Diseases“. 6<sup>th</sup> ed., Ed. Baum G.L. et al. Lippincott-Raven, 1998.
- SCHWARTZ D.A. – Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis, *Am. J. Resp. Crit Care Med.*, 1994, 149, 444-449.
- SCHWARTZ D.A. et al. – Determinants of bronchoalveolar lavage celularity in idiopathic pulmonary fibrosis, *J. Appl. Physiol.*, 1991, 71, 1688-1693.
- STEEN V.D. et al. – Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum.*, 1994, 37, 1283-1289.



## CAPITOLUL X

# SINDROAME PULMONARE ASEMĂNĂTOARE PNEUMOPATIILOR INTERSTIȚIALE FIBROZANTE

Dr. MARICA CONSTANTIN

Histiocitoza X .....	257	Boop. Bronșiolita obliterantă cu or-	
Definiție .....	257	ganizare pneumonică .....	263
Epidemiologie .....	257	Probleme generale .....	263
Manifestări clinice .....	258	Tablou clinic .....	263
Explorări paraclinice .....	258	Explorări paraclinice .....	264
Morfolopatologie .....	260	Diagnostic .....	266
Patogeneză .....	261	Tratament .....	267
Evoluție și prognostic .....	262	Pneumopatii medicamentoase .....	267
Tratament .....	262	Bibliografie selectivă .....	271

## HISTIOCITOZA X

**Definiție.** Histiocitoza X pulmonară este o granulomatoză cu celule Langerhans cu manifestări predominant pulmonare. Această definiție explică utilizarea preferențială a termenului de granulomatoză pulmonară cu celule Langerhans (GPCL). Ea constituie una din formele clinice de granulomatoze cu celule Langerhans care cuprinde *forme diseminate* (boala Letterer Siwe), *multifocale* (în particular boala Hand Schuller Christian care asociază diabet insipid, exoftalmie, afectări osoase) și *localizate* (osoase sau pulmonare).

Histiocitoza X pulmonară este o *granulomatoză* caracterizată histologic prin agregate celulare (eozinofile, limfocite, plasmocite, neutrofile), conținând celule histiocitare de tip particular, identice cu celule Langerhans din epidermul normal, în care se evidențiază ultramicroscopic „corpi X” intracitoplasmatici în formă de baghetă sau rachetă (corpui Birbeck).

**Epidemiologie.** GPCL este descrisă clasic în cadrul pneumopatiilor interstițiale cronice difuze de etiologie necunoscută, cu leziuni histopatologice localizate mai ales peribronșolar.

Este o afecțiune rară, a cărei incidență exactă rămâne necunoscută datorită frecvenței formelor asimptomatice cu rezoluție spontană. Reprezintă < 5% din pneumopatiile interstițiale biopsiate pe cale chirurgicală.

Afectează în principal adulții tineri cu frecvență maximă între 20 și 40 ani și un raport M/F în jur de 1,4/1.

Elementul epidemiologic cel mai important este prezența tabagismului (90% din cazuri). Abseța tabagismului la un pacient cu tablou de fibroză pulmonară interstițială difuză cronică face improbabil diagnosticul de GPCL.

## MANIFESTĂRI CLINICE

Tabloul clinic este polimorf. Aproximativ 1/4 din cazuri sunt asimptomatice, și sunt descoperite cu ocazia unor radiografii toracice. Majoritatea cazurilor recunosc însă existența unor manifestări respiratorii: tuse seacă, asociată mai rar cu o dispnee de efort. Rareori apar dureri toracice inaugurale, care pot exprima un pneumotorax sau mai rar o localizare costală a bolii.

Semnele generale ca febra, astenia, scăderea ponderală se observă la 30% din cazuri, asociate de obicei simptomelor respiratorii. Intervalul de timp între apariția semnelor funcționale și/sau generale și diagnosticul bolii este variabil, în medie, 6 luni.

Pneumotoraxul spontan, bilateral sau repetat produs prin ruptura chisturilor subpleurale conduce la diagnosticarea GPCL în aprox. 10% din cazuri, mai ales la adulții tineri. Diagnosticul histiocitozei X este facilitat și de descoperirea eventualelor *determinări extratoracice*, cele mai caracteristice fiind diabetul insipid, lacunele osoase craniene și granuloamele indolente, juxtadentare.

Afectarea pulmonară poate fi observată în cazul unei forme multifocale de boală cu localizări mai frecvent osoase (10% din cazuri craniu, cot, pelvis, maxilare, ORL) și hipotalamo-hipofizare (diabet insipid), care precedă leziunile pulmonare. Localizările ganglionare periferice, hepatosplenice, cutanate sau tiroidiene sunt foarte rare.

Examenul fizic al toracelui este sărac, cu excepția cazurilor cu pneumotorax, cord pulmonar cronic sau localizări costale. Hipocratismul digital este excepțional.

## EXPLORĂRI PARACLINICE

**Radiografia toracică** obiectivează prezența mai multor leziuni elementare frecvent asociate, în ciuda absenței sau prezenței unor discrete manifestări respiratorii.

**Nodulii** – sunt de obicei numeroși, cu diametre frecvent sub 5 mm, contur neregulat, stelați. Pot fi excavați, cu pereți inițial mai groși și ulterior subțiri. Nodulii voluminoși sunt rar întâlniți. Aspectele exclusiv nodulare sau dominant nodulare sunt mai rare; ele reprezintă de obicei forme recente de GPCL.



Aspectul radiologic cel mai frecvent observat în GPCL este *reticulația* sau *reticulonodulația difuză*.

**Chisturile** – apar în stadiile avansate de GPCL. Ele rezultă din dilatarea bronșiilor sau bronșiolelor și din arii de parenchim pulmonar distrus. Au diametre mai mici de 10 mm, limite fine, formă rotundă sau ovalară. Când sunt multiple, diseminate, sugerează leziuni vechi, fibroase; ele se pot asocia cu bule sau plaje de emfizem.

Sediul localizărilor radiologice este caracteristic: bilateral, adesea simetric, predominând în zonele superioare și medii ale plămânilor, respectând adesea unghiurile costofrenice. Asocierea imaginilor chistice și cu aspect reticulonodular, predominant în regiunile superioare și medii este foarte sugestiv de GPCL.

Într-un număr foarte mic de cazuri (5%) – radiografia toracică este normală.

**Examenul tomografic computerizat** cu rezoluție înaltă reprezintă o explorare esențială în diagnosticul GPCL. El permite o apreciere mai bună a leziunilor elementare și mai ales aspectul de noduli excavați. De asemenea examenul poate decela modificări și la pacienții cu radiografii toracice normale; el poate arăta că aspectul reticulonodular de pe radiografia toracică standard se suprapune într-un număr mare de cazuri pe chisturi. Chisturile sunt multiple, diseminate în ambele câmpuri pulmonare, distribuite omogen în teritoriile centrale și periferice subpleurale cu predominanță în regiunile superioare ale plămânului. Ele sunt bine delimitate, au diametre mai mici de 10 mm, perete fin, regulat și formă rotundă sau poliedrică. Chisturile sunt situate în contact cu arteriolele, ceea ce sugerează originea lor bronșioară. Chisturile pot crește în dimensiuni devenind confluențe cu formarea de spații aeriene voluminoase (leziuni buloase), întotdeauna bine delimitate. Nodulii (<10 mm) sunt frecvent observați, cel mai adesea asociați chisturilor, aspect sugestiv de GPCL regăsit în 2/3 din cazuri. Studiul longitudinal al cazurilor arată că în cursul GPCL există o evoluție secvențială a leziunilor: noduli, noduli excavați, chisturi cu pereți groși, apoi chisturi cu pereți fini.

Tomografia computerizată permite ghidarea prelevărilor bioptice.

**Explorarea funcțională respiratorie.** 10-15% din pacienți au funcție respiratorie normală, în ciuda anomaliilor radiologice prezente. Cea mai frecventă tulburare funcțională este scăderea capacității de transfer a CO (TLCO) (70-80% din cazuri). Poate fi observată izolat, dar adesea se asociază cu scăderea CV, sau cu un sindrom obstructiv (neobișnuit în alte fibroze interstițiale) sau cu un sindrom restrictiv asociat cu conservarea debitelor ventilatorii. Raportul VR/CPT este crescut în 2/3 din cazuri. Poate fi prezentă o hipoxemie de repaus și o creștere a gradientului alveoloarterial în oxigen, majorat de efort.

**Biologic,** se poate observa hiperleucocitoză moderată. Nu există sindrom inflamator, alterarea imunității celulare, modificări ale imunoglobulinelor serice sau ale enzimei de conversie, modificări întâlnite în alte tipuri de

fibroze interstițiale. Creșterea fosfatazei alcaline este probabil secundară unei afectări osoase sau hepatice.

**Endoscopia bronșică** este normală.

**Datele LBA**, foarte caracteristice, evidențiază o hipercelularitate cu predominanță macrofagică (care reflectă mai mult tabagismul pacientului), procente moderat crescute de eozinofile și neutrofile; limfocite crescute cu predominanță celulară CD<sub>8</sub>. În LBA creșterea peste 5% a celulelor CD<sub>1a</sub> care fixează anticorpii monoclonal OKT<sub>6</sub> este practic patognomonică. De asemenea *studiul ultrastructural* al celulelor permite evidențierea celulelor Langerhans purtătoare de corpi X.

**Formele atipice de boală** sunt foarte rare. Au fost descrise forme cu predominanța hipertensiunii arteriale pulmonare și forme radiologice particulare cu opacități nodulare pure, opacități de tip alveolar unilaterale, prezența nivelului de lichid în cavitățile aeriene chistice, adenopatii mediastinale.

## MORFOPATOLOGIE

**Macroscopic** leziunile caracteristice ale GPCL sunt constituite din noduli imprecis delimitați, cu dimensiuni <1 cm, cu distribuție subpleurală și imagini cavitare asociate cu chisturi pulmonare. În stadiile avansate ale bolii se observă aspectul în „fagure de miere” cu localizare, în principal, în regiunile superioare și medii ale plămânului.

**Microscopia optică** evidențiază granulomul cu celule Langerhans patognomonic. Celulele Langerhans au nucleul mic, citoplasmă slab eozinofilică, palidă, cu particule fagocitate puține sau absente. Celulele sunt ușor de identificat imunohistochimic datorită exprimării la suprafața lor a antigenelor membranare CD<sub>1a</sub> (recunoscută de anticorpii T<sub>6</sub>) și prin identificarea proteinei S<sub>100</sub> intracitoplasmatică (mai puțin specifică). În plus, la microscopia electronică celulele Langerhans conțin organite intracitoplasmatică caracteristice: granulele Birbeck.

În granulom, celulele Langerhans se asociază cu un număr variabil de eozinofile, limfocite, neutrofile, macrofage, fibroblaste și mai rar cu celule gigante. Leziunile sunt focale, imprecis delimitate, lăsând între ele țesut pulmonar sănătos și mai ales sunt centrate în jurul bronșiolelor distale (terminale și respiratorii) ca și în jurul arteriolelor care le însoțesc.

Astfel, poate apărea o angită nespecifică cu celule mononucleate, afectarea vasculară exprimându-se cel mai des sub forma unor *obliterări fibroase* ale vaselor.

Aspectul histopatologic variază în funcție de stadiul bolii. Inițial, leziunile sunt localizate la nivelul peretelui bronșic distal, care apare infiltrat de celulele Langerhans. Acestea pot fi recunoscute la microscopie și pot să reprezinte peste 50% din leziunile celulare active. Leziunile inițial conțin limfocite în număr variabil, localizate la periferia granulomului; apoi într-un stadiu ulterior se observă apariția eozinofilelor. În evoluție, numărul celulelor

Langerhans scade, iar infiltratul inflamator este înlocuit fie de fibroză sub forma unor cicatrice stelate, caracteristice, fie de cavități chistice confluențe, cu aspect de „plămân în fagure de miere”. Cavitățile chistice observate în stadiile inițiale ale GPCL sunt datorate distrucției peretelui bronșioar, pe când în stadiile tardive sunt consecința fenomenelor de retracție și a emfizemului. Necroza este rar întâlnită în GPCL.

## PATOGENEZA

Patogeneza GPCL este necunoscută, dar afecțiunea probabil reprezintă un răspuns imun necontrolat sau reglat prin celule Langerhans. Aceste celule sunt predominente în leziunile inflamatorii inițiale. Proliferarea histiocitelor atipice (celule Langerhans) poate fi un proces reactiv sau neoplazic.

GPCL reprezintă foarte probabil un răspuns reactiv (imun) la iritanți inhalati sau la alergeni. Distribuția peribronșioară (bronhocentrică) a leziunilor susține ipoteza răspunsului la stimuli inhalati. Fumul de tutun (fumatul se întâlnește la peste 90% din pacienți), poate să stimuleze celulele Langerhans din plămân și replicarea acestora poate să perpetueze o alveolită.

Fumatul de țigări se asociază cu hiperplazia celulelor neuroendocrine pulmonare și cu creșterea nivelului de peptide „bombesin-like” în căile aeriene inferioare; bombesina este chemotactică pentru monocite și miotgenă pentru fibroblaste și poate juca un rol în răspunsurile inflamatorii și fibrotice. La pacienții cu GPCL, în examenele biopsice pulmonare, se găsește o creștere de peste 10 ori a peptidelor „bombesin-like”, față de fumători sau pacienții cu fibroză interstițială difuză. Hiperplazia celulelor neuroendocrine poate să recruteze și să activeze fagocitele mononucleare și celulele Langerhans din plămân. Alți efectori celulari (limfocite, monocite, plasmocite, eosinofile) sau humoral, pot să contribuie de asemenea la patogeneza GPCL.

Ipooteza unei leziuni bronșioare induse de fumat responsabilă de acumulare, la acest nivel de C.L., nu explică posibilitatea apariției a GPCL la nefumători, ca și asocierea unor localizări extrapulmonare.

**Diagnosticul** este sugerat de prezența tomodensitometrică a aspectului nodulochistic predominant în zonele superioare pulmonare, la un subiect tânăr fumător, asimptomatic, având o formulă citologică a LBA cu hipercelularitate importantă macrofagică, cu eozinofilie moderată și un procent de celule CD<sub>1a</sub> mai mare sau egal cu 5%. Biopsia pulmonară este indicată în cazurile de pneumotorax iterativ sau persistent sau în cazurile cu imagini nodulare și simptomatologie simulând fie o tuberculoză, fie o sarcoidoză sau tumori metastatice. La femei cu modificări radiologice chistice trebuie luată în considerație eventualitatea unei limfangiomatoze.

Diagnosticul de certitudine este histopatologic și constă în evidențierea granulomului cu celule Langerhans.

Biopsia din leziunile extratoracice poate pune indirect diagnosticul de GPCL.

## EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția GPCL este imprevizibilă. Schematic pot exista 3 modalități evolutive:

1. În majoritatea cazurilor evoluția este spontan favorabilă sau sub tratament cortizonic cu o rezoluție parțială sau completă a anomaliilor radiologice, de obicei fără paralelism cu datele funcționale respiratorii care pot arăta dezvoltarea sau agravarea sindromului obstructiv.

2. Aproximativ 10% din cazuri au evoluție severă cu pneumotorax repetat sau cu dezvoltarea unei insuficiențe respiratorii progresive.

3. În restul cazurilor se observă radiologic dispariția nodulilor care sunt înlocuiți de chisturi inițial cu pereți groși apoi cu pereți subțiri și evoluție stabilă ulterioară. Nu există întotdeauna o corelație între anomaliile radiologice și cele funcționale în cursul evoluției.

Rolul întreruperii sau continuării fumatului asupra modului de evoluție a GPCL este greu de precizat. Continuarea fumatului nu pare să influențeze evoluția GPCL, însă acesta are rol important în apariția ulterioară (în medie la 10 ani) a unor tumori maligne primitive.

Deși cazurile de GPCL sunt puțin numeroase, au fost individualizate unii *factori de prognostic nefavorabili*: apariția GPCL la vârste extreme, forme chistice pe radiografie sau CT, pneumotorax iterativ, existența unor localizări extratoracice (excepție afectarea osoasă care nu implică un prognostic particular), alterări importante ale funcției respiratorii inițiale. Nici unul din aceste criterii nu este suficient de precis pentru a formula un prognostic sigur.

## TRATAMENT

Raritatea cazurilor de GPCL, frecvența formelor rezolutive sau stabilizate fără nici un tratament face dificilă aprecierea eficacității diferitelor terapii. Costicosteroizii sunt indicați în formele recente granulomatoase ale bolii. Prednisonul este administrat în doză inițială de 0,75 până la 1 mg/kgcorp/24 ore, urmat de scăderea progresivă a dozei pentru o durată totală de 6 până la 12 luni.

D – penicilina a fost folosită la unii pacienți cu GPCL, la care boala s-a agravat sub corticosteroizi; rezultatele sunt neconcludente și modeste (ameliorare subiectivă).

Infecțiile bronhopulmonare, care reprezintă o cauză frecventă a decompensării funcționale a GPCL, trebuie tratate precoce și riguros. Este necesară oprirea fumatului care, deși nu influențează evoluția bolii constituite, totuși reprezintă un element major de prevenire a dezvoltării unui cancer bronhopulmonar. În plus, continuarea fumatului stă la originea unei bronhopatii cronice obstructive și leziunilor vasculare, în special coronariene. Cele două complicații sunt responsabile de decesul unui număr mare de pacienți cu GPCL.

## BOOP. BRONȘIOLITA OBLITERANTĂ CU ORGANIZARE PNEUMONICĂ

### PROBLEME GENERALE

Bronșiolita obliterantă cu organizare pneumonică (BOOP) este o entitate clinic-morfo-patologică distinctă și relativ recent recunoscută. Ea se caracterizează printr-un proces pulmonar subacut, cu infiltrate alveolare focale (mimând pneumonia) și țesut de granulație care obstruează micile bronșiole și se extinde în parenchimul pulmonar.

BOOP este un tip de răspuns inflamator nespecific la agresiuni de intensitate medie, exercitate la nivel bronhiolo-alveolar. Acolo unde în spațiile aerifere distale are loc o denudare a membranei bazale, fără lezarea ei, fibroblastele interstițiale migrează intraluminal. Acestea exprimă un fenotip miofibroblastic și se înconjură de depozite conjunctive, dând naștere unor dopuri intraalveolare tipice de țesut de granulație.

Cel mai adesea agentul lezional nu mai poate fi identificat, BOOP-ul rămânând „idiopatic” („*Cryptogenic Organizing Pneumonia*”).

Apariția tabloului morfopatologic de BOOP a fost demonstrată însă într-un număr foarte mare de boli, prezentate în tabelul I.

TABELUL I

#### Bolile cu tablou morfologic de BOOP

1. Boli infecțioase (virusuri, inclusiv HIV, micoplasme, bacterii, fungi)
2. Leziuni alveolare difuze postexpunere chimică
3. Pneumonia de aspirație
4. Pneumonia cronică cu eozinofile
5. Sarcoidoza
6. Vasculite și colagenoze (boala Wegener. LES, artrita reumatoidă, poli- și dermatomiozita, boala mixtă de țesut conjunctiv).
7. Colita ulcerasă
8. Ciroza biliară primitivă
9. Reacții de tip „Grefă-Versus-Gazdă” și de respingere a grefei pulmonare
10. Plămânul uremic
11. Tromboze pulmonare
12. BOOP postiradiere
13. BOOP peritumoral
14. BOOP postmedicamentos (bleomicină, amiodaronă, acebutolol)
15. SDRA (sindromul de detresă respiratorie a adultului)
16. Bronșiectazii

### TABLOU CLINIC

Boala apare la vârste cuprinse între 45 și 75 de ani. Debutul tipic este caracterizat prin triada: sindrom pseudogripal, tuse seacă, dispnee recentă, progresivă. Se întâlnește la trei sferturi din bolnavi și apare de regulă la 4-6 săptămâni de la agresiune.

În aprox. 5% din cazuri se pot asocia la acest debut nespecific transpirații nocturne, scădere ponderală, wheezing.

Rareori boala debutează cu hemoptizii întâlnite în cazul excavării blocurilor de condensare alveolară.

Examenul obiectiv este de regulă nespecific; se pot decela la auscultație raluri crepitante fine difuz răspândite.

## EPLORĂRI PARACLINICE

**Tabloul radiologic** constă din opacități de tip pneumonic, difuze, uneori bilaterale. Aspectele cel mai frecvent întâlnite sunt:

- infiltrate pulmonare periferice, multiple, cu tendință la agregare, frecvent bilaterale și uneori migratorii, imagine prezentă în 80% din cazuri;
- afectare pulmonară reticulară difuză cu aspect de pneumonie interstițială, în 12% din cazuri;
- pneumonie focală solitară.

Mai rar pot să apară: îngroșare pleurală și cu pleurezie; nodul pulmonar solitar; aspect micronodular difuz, pretând la diagnostic diferențial cu miliara tuberculoasă; excavări unice sau multiple; pneumatocele.

Pe **tomografia computerizată** leziunile apar adesea mai extinse decât arată radiografia clasică; ele constau în zone de condensare alveolară, opacități micronodulare cu localizare mai ales periferică și în baze. Pereții bronșici sunt îngroșați și dilatați. Bronhografia arată o dilatare uniformă a bronhiilor segmentare, cu terminație conică distală și absența umplerii alveolare.

La **examenul lichidului de LBA** se găsește o celularitate globală crescută, predominant limfocitară, cu eozinofile normale sau ușor crescute și cu macrofage cu citoplasmă spumoasă. Raportul CD4/CD8 este scăzut, CD57+ au valori normale, iar CD25 sunt prezente în proporție crescută.

În 40% din cazuri sunt prezente în LBA plasmocite. CD57 cu valori normale sunt folosite ca parametru de discriminare între alveolitele alergice extrinseci și BOOP.

Proporția de limfocite este folosită pentru diagnosticul diferențial cu FPI.

O proporție mai mică de 20% limfocite pledează mai curând pentru FPI decât pentru BOOP. Eozinofilele prin LBA pot să contribuie de asemenea la diferențierea dintre pneumonia eozinofilică cronică și BOOP; în pneumonia eozinofilică, eozinofilele depășesc 20%.

**Tabloul funcțional respirator.** Afectarea funcției respiratorii a plămânului este foarte frecventă. Datorită ocupării spațiilor aeriene distale cu țesut inflamator, se constituie o disfuncție ventilatorie predominant restrictivă, adesea severă, cu reducerea tuturor volumelor pulmonare, inclusiv a volumului rezidual și a capacității reziduale funcționale.

Scăderea suprafeței de schimb gazos duce la o scădere a factorului de transfer (TLCO) sub 80% din valoarea prezisă, la circa trei sferturi din cazuri.

Hipoxemia moderată de repaus și agravată brusc la efort este frecvent întâlnită, fiind uneori însoțită de hipocapnie.

Disfuncția ventilatorie are o componentă obstructivă, relativ reversibilă, dar concomitența în teritoriile învecinate a leziunilor de tip bronșiolită obliterantă poate să dea un tablou mixt, restrictiv și obstructiv, grav.

*Tabloul bio-umoral* este nespecific; adesea se constată un sindrom inflamator cu VSH cu valori foarte mari și prezența de proteină C reactivă.

**Tabloul morfopatologic** este definitoriu pentru BOOP și constă în acumularea intraluminală, în spațiile aeriene distale (bronhiole respiratorii, ducte alveolare, alveole), de țesut inflamator cu depozite de collagen, fibroblaste, limfocite, plasmocite, macrofage alveolare și, uneori, neutrofile, eozinofile și mastocite.

Pereții alveolari rămân indemni, iar fibroblastele pot să treacă prin porii Kohn de la o alveolă la alta, dând un aspect microscopic în fluture. Interstițiul poate fi infiltrat cu mononucleare, pasager și în grade variabile.

În faze mai avansate să remarcă apariția intraluminal de celule spumoase („foamy cells“), care la examenul ultramicroscopic se dovedesc a fi macrofage alveolare ce fagocitează și degradează dopurile de fibrină. Acest aspect pledează pentru caracterul autolimitat al procesului.

Deoarece multe din bolile consemnate în tabelul I se asociază atât cu BOOP, cât și cu bronșiolita obliterantă, leziunile BOOP pot să coexiste cu fenomene inflamatorii bronșiolare și interstițiale.

Cordier definește 3 grupe clinico-radiologice cu *evoluție și prognostic* diferite:

- ♦ primul grup se manifestă prin dispnee moderată, și tablou radiologic de tip pneumonic cu multiple zone de condensare alveolară, periferice, bilaterale; este tipul clasic, cu răspuns bun la corticoterapie;

- ♦ al doilea grup asociază dispnee, dureri toracice și uneori hemoptizii, crepitante și ronhusuri și imagine radiologică de bloc pneumonic solitar; răspunsul la cure lungi de cortizon este satisfăcător;

- ♦ al treilea grup se prezintă cu dispnee importantă, crepitante uscate, eventual hipocratism digital și cu imagine radiologică reticulară care mimează o afectare interstițială. Răspunsul la cortizon este foarte lent sau absent, astfel încât prognosticul este rezervat.

În general însă BOOP este o boală benignă și este posibil ca multe cazuri să rămână nediagnosticate datorită tendinței la autolimitare. Formele extinse însă pot să genereze insuficiență pulmonară rapid progresivă, dar recunoscute în timp util beneficiază de terapie cortizonică. Decesele cauzate de BOOP sunt rare și sunt reprezentate de cazurile nerecunoscute și netratate. La acești pacienți se identifică leziuni de fibroză intraalveolară organizată, expresia stadiului fibrotic final al bolii.

Elementele de prognostic nefavorabil sunt: apartenența la grupul clinico-radiologic cu afectare pulmonară difuză, o proporție mică de limfocite în lichidul de LBA, prezența unei disfuncții ventilatorii mixte severe.

## DIAGNOSTIC

**Diagnosticul pozitiv.** BOOP este un diagnostic rar. El poate să intre în discuție la orice bolnav adult cu un istoric recent de dispnee, tuse seacă și sindrom pseudogripal, la care se instalează rapid semne de insuficiență pulmonară și la care se găsește un tablou radiologic sugestiv.

Diagnosticul de certitudine este morfopatologic și constă în demonstrarea existenței de muguri de țesut de granulație intraluminal alveolar, ductal și în bronșiolele terminale. Dat fiind caracterul difuz și neuniform al leziunilor, biopsia pulmonară transbronșică, precum și cea transtoracică ghidată computer-tomografic nu sunt suficient de performante. Biopsia „la vedere”, prin toracoscopie, este cel mai adesea demonstrativă.

Date recente sugerează că existența unui tablou clinico-radiologic tipic, excluderea unui proces infecțios pulmonar și un profil celular caracteristic al lichidului LBA ar fi suficiente pentru a justifica începerea corticoterapiei.

Răspunsul bun la corticoterapie este considerat o probă terapeutică a diagnosticului de BOOP.

**Diagnosticul diferențial.** Date fiind debutul clinic nespecific, aspectul polimorf al tabloului radiologic, ca și caracterul de epifenomen la o gamă largă de afecțiuni, BOOP trebuie avut în vedere într-o multitudine de situații.

În principal tabloul său necesită diferențierea de alte boli infiltrative pulmonare și de BPOC.

Cea mai frecventă confuzie este făcută încă cu *bronșiolita obliterantă*, ambele afecțiuni fiind expresia unor reacții respiratorii postagresive ale epiteliului respirator, cu debut clinic asemănător. Totuși aceste boli se deosebesc fundamental, bronșiolita obliterantă fiind caracterizată de o disfuncție ventilatorie obstructivă cu hiperinflație pulmonară și transfer gazos normal. Morfopatologic ea arată o îngustare a căilor aeriene cu diametrul de 1-6 mm, neafectând ductele alveolare și alveolele. Răspunsul la corticoterapie este modest.

Aspectul de bloc pneumonic unic sau multiplu, mai ales în contextul clinic nespecific amintit (febră, tuse, dispnee), necesită diferențierea microbiologică și histopatologică de *pneumonia bacteriană*, BOOP nerăspunzând la antibioterapie, ci exclusiv la cortizon.

Afectarea difuză cu aspect de pneumopatie interstițială poate să creeze confuzii cu *fibroza pulmonară idiopatică*, dar contextul limfocitar mult crescut și scăderea raportului CD4/CD8 în lichidul de LBA sunt sugestive de BOOP.

Aspectul radiologic infiltrativ fugace, recurent, pretează la diferențierea de *pneumonia cronică cu eozinofile* și de *alveolita extrinsecă*, de care se distinge prin calitatea diferită a populației limfocitare și prin creșterea eozinofilelor în LBA.

BOOP trebuie avută în vedere și în diagnosticul diferențial al *imaginelor nodulare pulmonare multiple* (cel mai mai frecvent metastaze pulmonare multiple), al miliarei, al nodului pulmonar solitar, al cavernelor.

O problemă importantă de diagnostic o constituie individualizarea BOOP ca manifestare (determinare) pulmonară a unor boli de sistem. În lupusul



entematos sistemic BOOP se adaugă celorlalte manifestări pulmonare clasice descrise (pneumonită, fibroză interstițială, hemoragii alveolare, pleurite etc.). În artrita reumatoidă trebuie făcută distincția dintre nodulii reumatoizi și infiltratele BOOP. Granulomatoza Wegener poate asocia, în perioadele de remisiune, fenomene BOOP; distincția este exclusiv morfopatologică, mai ales că este BOOP, cât și boala Wegener în activitate au aspect radiologic infiltrativ cu potențial de excavare.

BOOP postiradiere reprezintă o reacție postagresivă distinctă de pneumonita postiradiere; ea nu apare strict în zona de iradiere, poate să îmbrace aspect de infiltrate pulmonare multiple migratorii și nu evoluează niciodată spre fibroză pulmonară.

## TRATAMENT

Simptomele sunt reduse rapid prin administrarea de prednison 30-60 mg/zi (0,5-1 mg/kg corp/zi); tratamentul este urmat de resorbția leziunilor radiologice și restabilirea funcțională completă la peste 2/3 din cazuri. Durata tratamentului este prelungită, până la 12 luni. După obținerea unui răspuns favorabil, de obicei în 1-3 luni, dozele de corticosteroizi se reduc progresiv. La unii pacienți poate fi necesară menținerea unei doze de 10-20 mg prednison pe zi pe o perioadă nedefinită.

BOOP din colagenoze, ca și formele cu afectare difuză, răspund nesatisfăcător la corticoterapie și au o evoluție nefavorabilă.

În cazul contraindicației corticoterapiei sau lipsei de răspuns se pot încerca și alți agenți imunosupresori (exemplu ciclofosamidă) dar cu rezultate mai slabe.

## PNEUMOPATII MEDICAMENTOASE

Pneumopatiile induse de medicamente au început să fie recunoscute din ce în ce mai frecvent. O parte din acestea sunt *reacții de hipersensibilizare* sau alergice și astfel imprevizibile. Multe medicamente însă au o *toxicitate pulmonară directă* și care nu devine manifestă decât relativ rar, la doze mari (dependență de doză) și/sau la administrare prelungită (efect cumulativ).

Lista medicamentelor care pot produce reacții pulmonare este relativ mare, dar incidența acestor reacții este relativ mică, cu puține excepții. Principalele grupe de medicamente care potențial pot produce toxicitate pulmonară sunt antiinflamatoare, antimicrobiene, droguri ilicite, medicamente cardiovasculare sau psihotrope etc. (tabelul II). O grupă specială o reprezintă medicamentele citotoxice (tabelul III), care produc pneumopatii iatrogene din cele mai diverse.

*Formele anatomoclinice* de pneumopatii induse de medicamente sunt de asemenea foarte diverse; mai importante sunt: infiltratele pulmonare cu eozinofilie, edemul pulmonar noncardiogen (însoțit sau nu de SDRA), pneumonita

TABELUL II

**Principalele medicamente noncitotoxice care pot produce toxicitate pulmonară**

<i>Antiinflamatoare</i>	Hydrochlorotiazida
Aspirina	Procainamida
Colchicina	Propafenona
Corticosteroizi	<i>Droguri</i>
Cromoglicat	Cocaina
Aur	Heroina
Metotrexat	Methadona
AINS	<i>Psihotropoantiepileptice</i>
Penicilamina	Carbamazepina
<i>Antimicrobiene</i>	Clodiazepoxide
Amfotericina	Difenilhidantoina
Isoniazid	Fenotiazide
Nitrofurantoin	Triciclice
PAS	<i>Diverse</i>
Pentamidina	Broncriptina
Sulfasalazina	Substanțe de contrast
<i>Cardiovasculare</i>	Estrogeni
Alfametildopa	Metisergide
Amiodarona	Ulei mineral
Anticoagulante	Propiltiouracil
Betablocante	Agenți tocolitici
Flecainida	

TABELUL III

**Medicamente citotoxice care produc toxicitate pulmonară**

Azathioprina	Mercaptopurina
Bleomicina	Methotrexate
Busulfan	Mitomicina C
Clorambucil	Azot muștar
Ciclofosfamida	Nitrosouree
Citozine-arabinoside	Procarbazina
Etoposide	Taxol
Melphalan	Vinblastina

interstițială sau fibroză, sindromul de hemoragie pulmonară (alveolară), revărsatul pleural acut sau cronic, BOOP (bronșiolita obliterantă cu pneumonie în organizare), astmul, reacțiile vasculare pulmonare. Fiecare medicament incriminat poate determina una sau mai multe forme de reacții pulmonare. Pneumonita interstițială și fibroza reprezintă de departe, tipul de pneumopatie medicamentoasă cea mai frecventă și cu implicațiile prognostice cele mai mari.

În practică se întâlnesc mai frecvent, câteva *forme clinico-radiologice* de pneumopatii medicamentoase.

1. *Pneumopatiile medicamentoase prin hipersensibilizare* sunt pneumonite difuze, cu infiltrat interstițial și alveolar, asociat în formele grave și cu edem lezional. Cel mai frecvent implicat este metotrexatul, folosit în monoterapie sau polichimioterapie, sau mai rar sărurile de aur, nitrofurantoina. Le-

ziunile pulmonare apar la câteva săptămâni, luni sau ani de tratament, pentru dozele convenționale.

2. *Pneumopatiile acute toxice, însoțite sau nu de SDRA*, se datorează, în principal bleomicinei, ciclofosfamidei, amfotericinei beta, ciclosporinei, amiodaronei și aspirinei. Substratul histologic este constituit de o leziune interstițială acută, difuză, cu colabarea alveolelor, însoțită variabil de displazia pneumocitelor, membrane hialine și infiltrat inflamator moderat. La peste 25% din cazuri este posibilă evoluția spre fibroză ireversibilă și deces prin insuficiență respiratorie.

3. *Pneumopatiile interstițiale* sau pneumonitele interstițiale și fibroza, reprezintă forma cea mai frecventă de reacție pulmonară la medicamente (până la 3/4 din cazuri). Ele se pot prezenta ca forme infiltrative difuze, cu evoluție subacută și expresie moderată clinică, radiologică și funcțională (azathioprina, clorambucil, nitrofurantoin). Pneumonita este, sub aspect histologic, interstițial limfocitară. Rareori pneumopatia este interstițial descuamativă sau cu infiltrate cu eozinofile.

Fibrozele pulmonare medicamentoase sunt relativ rare. Ele se produc uneori după tratamente prelungite, în special cu bleomicină, busulfan, clorambucil, ciclofosamidă și amiodaron. Debutul lor este insidios, cu dispnee progresivă, scădere ponderală și uneori hiperpigmentare. Aspectul radiologic este clasic de pneumopatie interstițială fibrozantă, inițial cu opacități reticulo-nodulare, predominant bazale, și evoluție în timp spre plămân „în fagure de miere”. Tabloul clinic și radiologic poate fi temporar atenuat prin corticoterapie, dar evoluția progresivă spre fibroză și insuficiență respiratorie, este aproape regula.

Unele medicamente citotoxice și cardiovasculare produc pneumopatii iatrogene, necesar de cunoscut.

*Medicamente antineoplazice* pot induce variate reacții adverse pulmonare, dar mai frecvent pneumonită interstițială și fibroză interstițială. Diferențierea între cele două tipuri de reacții pulmonare nu este netă, și o formă poate progresa în alta. Nici diferențele morfopatologice nu sunt așa de profunde: pneumonita interstițială se prezintă cu un număr mare de celule inflamatorii și cu mai puțină fibroză, pe când în cazul fibrozei interstițiale componenta inflamatorie este mică.

Simptomele comune sunt dispneea și tusea, cu debut insidios. Tusea este, de obicei uscată, sau cu spută mucoasă minimă. Dispneea tinde să progreseze și să se însoțească de fatigabilitate și variabil de subfebră. Examenul fizic este aparent sărac: tahipnee (de repaus) și raluri fine, uscate, bazal. Datele clinice și de istoric, sunt completate de examenul radiologic pulmonar (leziuni infiltrative bazal) și de examenul funcțional (restricție pulmonară și scăderea capacității de difuziune DLCO, hipoxemie). Capacitatea de difuziune pentru CO este cel mai sensibil parametru pentru urmărirea evoluției afecțiunii și poate fi folosit ca test predictiv.

Diagnosticul este de regulă formulat pe baze clinice, radiologice și funcționale. Este necesar să se elimine cauzele de infiltrate pulmonare la persoane imunodeprimăte, cel mai frecvent infecțioase. Biopsia pulmonară este rareori necesară pentru diagnostic.

Tratamentul presupune întreruperea citostaticului și încercarea corticoterapiei. Costicosteroizii pot să dea sau să nu dea rezultate.

*Bleomicina*, medicament antineoplazic larg întrebuințat, poate să determine rar o reacție pulmonară acută (6% din pacienții tratați), în general reversibilă, și mai frecvent (aprox. 11% din pacienții tratați) o fibroză interstițială. Incidența fibrozei interstițiale este variabilă cu doza; între 3-5% la o doză totală de bleomicină sub 450 mg, dar peste 3% când doza depășește 500 mg. Medicamentul se acumulează în plămân și leziunea inițială este o inflamație de cauză toxică și care ulterior devine fibrotică. Factorii care cresc toxicitatea potențială a bleomicinei sunt: vârsta avansată, doza totală cumulativă și iradierea anterioară a toracelui. Leziunile histologice sunt polimorfe, depinzând și de etapa de diagnostic: proliferare atipică a celulelor alveolare, membrane hialine, metaplazie scuamoasă, displazie epitelială a căilor aeriene distale, fibroză interstițială și alveolară.

Tratamentul constă în oprirea administrării bleomicinei și administrarea de corticosteroizi, cu posibil răspuns favorabil.

*Busulfanul* este considerat prototipul de medicament citotoxic care produce o pneumopatie medicamentoasă. Întrucât administrarea medicamentului este prelungită, de ani, fibroza interstițială la busulfan apare după 3-4 ani de tratament, la 2,5-11% dintre pacienții tratați. În schimb, probe histologice de toxicitate pulmonară se întâlnesc la 12,5-42,8% din toți pacienții tratați. Tabloul histologic este variat, cu celule atipice bizare (pneumocite tip II), displazii celulare ale epiteliului bronșioar, celule inflamatorii (variabile ca număr) în interstițiu și cel mai frecvent, modificări fibrotice. Foarte rar se poate întâlni aspect de proteinază alveolară.

Tabloul clinic, radiologic și funcțional este tipic de fibroză interstițială difuză, de regulă ireversibilă, după întreruperea busulfanului și administrarea de corticosteroizi.

*Metotrexatul*, folosit atât în boli neoplazice cât și inflamatorii, poate produce după administrare orală, i.v., i.m., reacții pulmonare interstițiale acute sau cronice, în general reversibile. Reacțiile adverse pulmonare sunt rare la pacienții care primesc 20 mg/săptămână.

La unii pacienți, manifestările pulmonare produse de metotrexat se aseamănă cu răspunsurile de hipersensibilizare, cu debut acut-subacut, subfebră, dispnee, adenopatie hilară, eozinofilie și răspuns la corticosteroizi.

În majoritatea cazurilor, răspunsul pulmonar este de tip fibrotic, de cauză toxică.

Modificările histologice sunt de tipul pneumonitei interstițiale descuamative sau de tip mixt alveolar-interstițial, cu celule alveolare atipice, membrane hialine, infiltrat interstițial cu limfocite, plasmocite, eozinofile și fibroză interstițială.

Tabloul clinic, radiologic și funcțional este asemănător cu al pneumopatiilor interstițiale difuze fibrozante. Evoluția modificărilor pulmonare induse de metotrexat este de obicei reversibilă sub corticoterapie; la 7-8% din pacienți evoluția este progresivă (fibroză pulmonară ireversibilă cu insuficiență respiratorie).

*Mitomycina C* produce toxicitate pulmonară la aprox. 5% dintre pacienții tratați. Totuși, modificările funcționale pulmonare sunt mult mai frecvente: la aprox. 1/4 din pacienți după trei cicluri de chimioterapie, DLCO scade peste 20%.

Tipic, tusea, dispneea și fatigabilitatea se dezvoltă insidios, în câteva luni. Examenul radiologic pulmonar arată infiltrate reticulonodulare difuze, expresie a unor modificări histologice interstițiale și alveolare (hiperplazia celulelor alveolare, atipii de pneumocite tip II, infiltrat interstițial celular și fibroză variabilă).

Răspunsul la corticoterapie, clinic și radiologic este prompt, după întreruperea administrării mitomicinei C.

*Amiodarona*, medicamentul antiaritmie cu largă răspândire, poate produce toxicitate pulmonară la aprox. 5-6% dintre pacienții tratați. Pneumonita interstițială cu evoluție spre fibroză se produce rar la pacienții care primesc mai puțin de 400 mg/zi pentru două luni; în schimb, dozele cumulate, administrate ani de zile, pot produce fibroză interstițială difuză ireversibilă.

Aspectul clinic include dispnee (progresivă), variabil tuse, VSH crescut și infiltrate alveolare și interstițiale difuze la examenul radiologic. Modificările histologice constau în acumularea de macrofage cu aspect spumos în spațiile alveolare, hiperplazia pneumocitelor de tip II și lărgirea septurilor alveolare.

Diagnosticul de pneumonită prin amiodaronă este unul de excludere, în condițiile unui bolnav cardiopat. Trebuie excluse în primul rând pneumoniile infecțioase, embolismul pulmonar și aspectele pulmonare de stază datorate insuficienței cardiace. CT toracică fără administrarea de substanță de contrast, arată infiltrate pulmonare mai dense decât în alte etiologii (amiodarona fiind un compus iodat). LBA poate fi de folos în excluderea unei infecții pulmonare. Scintigrama pulmonară cu galiiu, pozitivă în pneumonita prin amiodaronă, o diferențiază de embolismul pulmonar sau staza pulmonară (care sunt gallium negative), dar nu de pneumoniile infecțioase.

Amiodarona poate produce, foarte rar, revărsate pleurale mici sau leziuni pulmonare cu aspect de mase.

Pneumonita interstițială produsă prin amiodaronă răspunde greu sau nu răspunde la corticosteroizi.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- AUBIER M. et al. – Pneumologie, Medicine et Science, Flammarion, 1996.  
CORDIER J.F. – Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients, *Chest*, 1989, 96, 999-1004.  
FAIRE A.E. et al. – Amiodarone pulmonary toxicity: a multidisciplinary review of current status, *South Med. J.*, 1993, 86, 67-77.  
JULES-ELIYSEA K. et al. – Bleomycin – induced pulmonary toxicity, *Clin. Chest Med.*, 1990, 11, 1-20.  
KREISMAN H. et al. – Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy, *Semin. Oncol.*, 1992, 150, 1169-1173.

- LYNCH J.P. III, RAGHU G. – Major pulmonary disease syndromes of unknown etiology, In „Textbook of Pulmonary Disease“, 6<sup>th</sup> ed. Ed. by Baum G.L. et al., Lippincott-Raven, 1998
- MALPAS J.S. et al. – Langerhans cell histiocytosis in the adult, *Med. Pediatr. Oncol.*, 1996, 27, 540-546.
- SOLER P. et al. – Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (Histiocytis X), *Ann. Rev. Med.*, 1992, 43, 105-115.
- WILLIS B. et al. – Disease course and late sequelae of Langerhans' cell histiocytosis: 25-years experience at the University of California, San Francisco, *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, 2 073-2 082.

## CAPITOLUL XI

# PNEUMOCONIOZELE

Prof. Dr. T. NICULESCU

Probleme generale .....	273	Tratament .....	291
Clasificarea pneumoconiozelor .....	274	Profilaxie .....	292
Etiologie .....	276	Asbestoza .....	292
Clasificarea internațională a radiogra- fiilor de pneumoconioze .....	281	Etiologie .....	293
Silicoza .....	284	Patogenie și morfopatologie .....	293
Etiologie .....	284	Tablou clinic .....	294
Patogenie .....	286	Diagnostic .....	295
Morfopatologie .....	287	Manifestări pleurale după expunere la asbest .....	296
Tablou clinic .....	287	Profilaxie, Tratament .....	296
Explorări paraclinice .....	288	Pneumoconioze necolagene și mixte ..	297
Diagnostic .....	289	Bibliografie selectivă .....	301
Evoluție, Complicații .....	290		

## PROBLEME GENERALE

Pneumoconiozele sunt definite ca boli pulmonare caracterizate prin acumularea de pulberi în plămân și reacțiile pulmonare la această acumulare. Această definiție formulată în 1971 la a IV-a Conferință Internațională asupra Pneumoconiozelor (București), nu a suferit modificări până în prezent. Câteva elemente suplimentare explicitează definiția:

- pulberile sunt particule de dimensiuni variate (între 0,1  $\mu\text{m}$  și 150  $\mu\text{m}$ ), rezultate din fragmentarea mecanică a unui corp solid; ele sunt inerte, nevii și sunt dispersate într-un gaz, reprezentat de aerul de la locul de muncă;

- acumularea indică înmagazinarea progresivă de pulberi în interstițiul pulmonar, datorită depășirii capacității de epurare a aparatului respirator. Particulele solide care la nivelul alveolelor sau interstițiului pulmonar se solubilizează și trec în circulația pulmonară și generală nu se pot acumula și deci nu produc pneumoconioze; ele realizează alte tipuri de reacții pulmonare sau sistemice (de ex. pulberile de plumb);

– reacțiile tisulare pulmonare, în cazul acumulării de pulberi (și deci a pneumoconiozelor), pot fi de tip collagen (proliferarea de fibroblaști și de fibre de collagen), de tip reticulinic (proliferarea de fibre de reticulină) și mai rar de tip granulom (tip sarcoid în berlioza sau tip corp străin – în talcoză).

Pneumoconiozele reprezintă unul din segmentele cele mai importante ale patologiei pulmonare profesionale, prin implicațiile medicale și sociale ale bolii. În măsura perfecționării proceselor tehnologice de producție și mijloacelor de protecție a lucrătorilor, numărul pneumoconiozelor – mai ales al celor care produc incapacitate de muncă – este în scădere continuă. În schimb, afecțiunile pulmonare profesionale (ocupaționale), altele decât pneumoconiozele, sunt în creștere, datorită proceselor de industrializare și a fenomenelor de poluare pe care le antrenează. Tipurile extrem de diverse ale noxelor profesionale (gaze, vapori, pulberi, minerale sau organice, aerosoli, fum, materiale biologice etc.) explică extrema diversitate a afecțiunilor profesionale ale aparatului respirator (tabelul I).

TABELUL I

**Principalele afecțiuni profesionale ale aparatului respirator**

---

Traheită (acută sau cronică)
Bronșită (de iritație – acută sau cronică)
Astm bronșic
Bronșiolită obliterantă
Emfizem pulmonar
Tezurismoză pulmonară
Edem pulmonar acut toxic
Pneumonie chimică
Alveolită alergică extrinsecă
Granulomatoză pulmonară
Pneumoconioze
Afectare pleurală (pleurezii, plăci)
Neoplasm (bronhopulmonar sau pleural)

---

## CLASIFICAREA PNEUMOCONIOZELOR

*Clasificarea actuală a pneumoconiozelor* – adoptată de asemenea la cea de a IV-a Conferință Internațională de Pneumoconioze, 1971 – se bazează pe criteriul anatomopatologic; clasificarea are, însă, importante implicații sub aspectul tabloului clinic, evoluției bolii și complicațiilor. Se deosebesc astfel 3 tipuri de pneumoconioze: 1) pneumoconioze colagene; 2) pneumoconioze necolagene; 3) pneumoconioze mixte.

**A. Pneumoconiozele colagene** prezintă următoarele caracteristici:

- distrugerea sau alterarea definitivă a structurii alveolare normale;
- reacția interstițiului pulmonar este de tip collagen, de intensitate medie până la maximă;
- reacția interstițiului pulmonar este ireversibilă, cu aspect final de stare cicatriceală permanentă.



Pneumoconiozele colagene pot fi induse de:

- pulberi fibrogene, pulberi care au proprietatea intrinsecă de a induce reacția de tip cplagen; exemplele cele mai caracteristice sunt particulele de bioxid de siliciu liber cristalin ( $\text{SiO}_2$  l.c.) sau fibrele de asbest (silicoză și asbestoză);

- pulberi nefibrogene, pulberi care nu au proprietatea intrinsecă de a induce reacția de tip collagen, dar pot produce acest tip de reacție atunci când se acumulează într-un plămân cu reacție imunologică modificată prin infecții pulmonare anterioare specifice (pneumoconioza minerului la cărbune – forma complicată, stadiul de fibroză masivă progresivă).

**B. Pneumoconiozele necolagene** sunt produse de pulberi nefibrogene și au următoarele caracteristici:

- structura alveolară rămâne intactă;
- reacția interstițiului pulmonar este de tip reticular, de intensitate minimă (proliferare de fibre de reticulină);
- reacția interstițiului pulmonar este potențial reversibilă.

Dintre pneumoconiozele nefibrogene mai importante sunt: antracoza (sau pneumoconioza minerului la cărbune – forma simplă, necomplicată); sideroza; talcoza; caolinoza; pneumoconioza prin mică; pneumoconioza prin metale dure etc.

**C. Pneumoconioze mixte** sunt relativ complexe sub aspect morfologic și radio-clinic. Ele apar la muncitorii care extrag, prelucrează sau folosesc mai multe minerale sau metale, care generează concomitent în aerul locurilor de muncă pulberi fibrogene sau pulberi nefibrogene. Acumularea concomitentă în plămâni a pulberilor fibrogene și nefibrogene determină, în anumite situații, apariția de pneumoconioze mixte, colagene și necolagene. Astfel, într-o mină de barită sau mică (pulberile de barită sau mică sunt nefibrogene) poate apărea o pneumoconioză collagenă, silicoza, deoarece stratul de rocă în care se află filonul de barită sau mică este impregnat de  $\text{SiO}_2$  l.c. De asemenea în minele de cărbuni, în special huilă, antracit, grafit, poate exista concomitent atât o expunere la particule de cărbune, cât și la particule de  $\text{SiO}_2$  l.c. La curățitori poate exista concomitent o expunere atât la particule de  $\text{SiO}_2$  l.c., cât și la particule de oxizi de fier. Pneumoconiozele mixte poartă denumirea ambelor pneumoconioze, prima denumire fiind a pneumoconiozei celei mai grave (cea collagenă): silico-antracoză, silico-sideroză.

O pneumoconioză mixtă (colagenă și necolagenă) poate lua naștere nu numai prin expunere la pulberi mixte (concomitent sau succesiv) fibrogene și nefibrogene, ci și prin modificarea reacției imunologice normale pulmonare la acumularea de pulberi nefibrogene, modificare care este consecința unei infecții specifice (cel mai adesea tuberculoza) sau nespecifice (pneumopatii repetate cu germeni banali, virusuri etc.). Modificarea reacției normale pulmonare poate avea loc concomitent cu expunerea profesională sau după încetarea expunerii profesionale. În acest mod, o pneumoconioză necolagenă se transformă într-o pneumoconioză collagenă.

Mai rar, o pneumoconioză mixtă se constituie ca urmare a expunerii la două tipuri de pulberi fibrogene: de exemplu, șamatorii pot fi expuși atât la particule de  $\text{SiO}_2$  l.c. cât și la fibre de asbest.

Din punctul de vedere al practicii medicinei moderne, pneumoconiozele colagene ca și majoritatea pneumoconiozelor mixte sunt de o importanță deosebită, deoarece se constituie ca boli cu evoluție progresivă, cu fenomene clinice evidente și repercusiuni asupra capacității de muncă și duratei de viață. Pneumoconiozele necolagene nu au de cele mai multe ori consecințe deosebite patologice și nu influențează semnificativ munca și durata de viață.

## ETIOLOGIE

Etiologia generală a pneumoconiozelor este explicată prin tipul de pulberi inhalate în timpul activității profesionale, prin timpul de expunere la noxe, precum și prin factori individuali (tabelul II). Profesiunea, locul de muncă și procesele tehnologice sunt, în bună parte, factorii etiologici importanți:

1. **Factorul etiologic principal** este reprezentat de pulberile formate în cursul procesului tehnologic și care sunt apoi inhalate de muncitori în cursul desfășurării activității lor profesionale.

Pulberile inhalate pentru a deveni pneumoconiogene trebuie să îndeplinească anumite condiții:

– *diametrul particulelor să fie „mic”, cu diametrul sub 5  $\mu\text{m}$ ; este precizat că numai acest tip de particule au posibilitatea de a pătrunde până în alveolele pulmonare și apoi în interstițiu pulmonar, și în același timp, au*

TABELUL II

### Factorii care influențează efectul agenților inhalanți

#### Proprietăți fizice:

- Starea fizică: particule, praf, vapori
- Mărimea și densitatea particulelor
- Solubilitatea
- Higroscopicitatea
- Sarcina electrică

#### Proprietăți chimice:

- Aciditatea și alcalinitatea
- Capacitatea de a se combina cu substanțe în plămân și țesuturi
- Fibrogenitatea
- Antigenitatea

#### Factori care țin de gazdă: genetici, câștigați, ambientali

#### Factori pulmonari de apărare:

- determinanți genetici
- determinanți câștigați (fumat, temperatură, alcool, infecții etc.)
- Factori anatomici și fiziologici
- Starea imunologică

capacitatea de a se menține mai mult timp în aerul locului de muncă, de a fi vehiculate prin curenți de aer (ventilație organizată sau neorganizată) și de a nu se depune. Particulele mai mari de 5  $\mu\text{m}$  au și ele un rol indirect în etiologia pneumoconiozelor deoarece, depunându-se pe bronhii și producând reacții bronșice, îngreunează procesul general de epurare bronșică;

– *concentrația pulberilor în aerul locului de muncă să fie „mare”*, adică să existe concentrații de pulberi care depășesc concentrațiile admisibile ale pulberii respective (pulbere de  $\text{SiO}_2$  l.c., de asbest, de cărbune etc.). Concentrația de pulberi se exprimă în cantitatea la unitatea de volum ( $\text{mg}/\text{m}^3$ ). În mod normal și în condiții tehnice admise, concentrația de pulberi din aer trebuie să se refere atât la fracțiunea particulelor sub 5  $\mu\text{m}$  (fracțiunea denumită „respirabilă” sau „alveolară”) cât și la concentrația de pulbere totală (particule de toate diametrele, sub și peste 5  $\mu\text{m}$ ). Aceste date trebuie comparate cu concentrațiile admisibile pentru fracțiunea respirabilă și pentru pulberea totală. De exemplu, riscul pentru silicoză începe la o concentrație de pulberi „respirabile” de 0,1  $\text{mg}/\text{m}^3$ . Riscul îmbolnăvirii profesionale crește direct proporțional cu concentrația noxei.

În producerea pneumoconiozei, pot interveni *factori etiologici favorizanți* care țin de teren (gazdă) și de locul de muncă.

*Starea funcțională a gazdei* (muncitorului) intervine cu un coeficient greu de cuantificat. Pot astfel amplifica sau diminua efectele respiratorii ale pulberilor: efortul fizic intens care mărește debitul respirator; prezența afecțiunilor bronho-pulmonare care împiedică desfășurarea normală a procesului de autoepurare pulmonară (rinite, bronșite cronice, fibroze pulmonare postinfecțioase etc.); bolile care modifică reactivitatea imunologică generală și reacția interstițiului pulmonar (tbc, pneumopatii repetate etc.); fumatul, alcoolismul etc.

*Mediul de muncă* poate adăuga noi elemente, care se acumulează cu efectele concomitente ale pulberilor: gaze și vapori iritanți, temperatură scăzută asociată cu umiditate crescută, ventilație incompletă sau puțin eficientă etc.

**2. Timpul de expunere profesională la pulberi pneumoconigene** până la apariția bolii în stadiul ei cel mai precoce (stadiul I) reprezintă de asemenea un factor etiologic important, deoarece el dă posibilitatea acumulării pulberilor în plămâni, acumularea fiind prima condiție a unei pneumoconioze. În aprecierea timpului de expunere trebuie să se țină seama de:

– *timpul de expunere profesională pneumoconigen* reprezintă durata de la începutul activității profesionale în mediu cu pulberi până la formularea diagnosticului de pneumoconioză stadiul I sau de „fibroză pulmonară de urmărit” (dacă a fost confirmată ulterior drept pneumoconioză stadiul I). Acesta ar putea fi considerat ca timp de latență, similar timpului de incubare din bolile infecțioase. De menționat că primele leziuni pneumoconiotice care apar în plămâni nu coincid cu apariția primelor modificări vizibile radiografice, leziunile anatomopatologice constituindu-se mult mai devreme. Calcularea timpului de expunere profesională pneumoconigen are o deosebită importanță sub aspect strict medical și medico-social;

–  *timpul de retenție*  reprezintă durata de la începutul activității profesionale cu expunere la pulberi pneumoconio gene și până în momentul examinării subiectului după formularea diagnosticului de pneumoconioză. Acest parametru însumează timpul de expunere externă și timpul de expunere internă, la pulberile acumulate în plămâni.

Timpul de expunere profesională pneumoconio gen este în medie de 15 ani. Această cifră prezintă largi variații care depind de îmbinarea sinergică a diferiților factori etiologici, principali sau favorizanți. Ca orice fenomen biologic, repartizarea cazurilor de pneumoconioze, în raport cu durata expunerii, îmbracă forma curbei Gaus, astfel încât există cazuri care se plasează pe latura ascendentă a curbei (aparitia pneumoconiozei după 4-6 ani de expunere sau chiar mai puțin) sau cazuri care se plasează pe latura descendentă a curbei (aparitia pneumoconiozei după 20-22 ani de expunere).

**3. Locul de muncă, procesele tehnologice, profesiunile cu risc pneumoconio gen** sunt de asemenea elemente esențiale în etiologia pneumoconiozelor. Acestea sunt diferite în raport cu pneumoconiozele specifice (silicoză, asbestoză, sideroză etc.) și vor fi detaliate la prezentarea fiecărui tip de pneumoconioză.

**4. Pătrunderea, depunerea, eliminarea și acumularea pulberilor în aparatul respirator.**

**A. Pătrunderea și depunerea pulberilor în aparatul respirator** (nas, faringe, trahee, bronhii, bronhiole, alveole) și depunerea lor la diferite nivele ale acestuia se fac în funcție de un factor extern și un factor intern.

*Factorul extern* este reprezentat de diametrul aerodinamic critic al particulelor și de caracteristicile fluxului de aer inspirat în căile respiratorii (viteza aerului, schimbări de direcție bruște etc.). *Factorul intern* este reprezentat de structurile anatomice ale diferitelor căi aeriene.

Sistemul de căi aeriene care începe de la trahee își mărește suprafața de acțiune de la 2 cm<sup>2</sup> la nivelul traheei, la 100-2000 cm<sup>2</sup> la nivelul bronhiolilor terminale și la 700-1000 cm<sup>2</sup> la nivelul ductelor alveolare. În același timp își micșorează diametrul (de la 1 cm la nivelul bronhiei principale până la 1 mm la nivelul ductului alveolar), ceea ce conduce la scăderea vitezei aerului inspirat (150 cm/sec în trahee, 1-2 cm/sec în bronhiolile terminale și de 0 cm/sec în alveole).

Mecanismul de depunere al particulelor din aerul inspirat este funcție de viteza aerului în căile aeriene și de mărimea particulelor. La viteze mari (căi aeriene superioare, bronhii), particulele de cca 10 μm se depun prin impact (izbire), precipitare centrifugală și sedimentare, datorită gravitației; particulele între cca 2-10 μm se depun în mod principal prin sedimentare, iar cele sub 0,2 μm suferă un proces de difuziune, sedimentarea constituind un mecanism neglijabil.

La viteze mici (în bronhiole terminale, alveole) particulele mai mici de 5 μm se depun prin difuziune simplă, ele venind în contact direct cu peretele alveolar. Curba de referință actuală pentru curba de depunere este cea folosită

și recomandată de *Task Group on Lung Dynamics* (1986). Trebuie menționat că există însă diferențe de la un individ la altul.

*Localizarea depunerii particulelor în aparatul respirator* se face în raport cu diametrul particulelor, caracteristicile fluxului aerian și particularitățile structurilor anatomiche ale căilor aeriene.

La nivelul cavității nazale și a nazofaringelui se depun 100% particulele cu diametrul mai mare de 10  $\mu\text{m}$ , 70% particulele cu diametrul de 5  $\mu\text{m}$ , iar restul de 30% trec mai departe către bronhii. Depunerea la acest nivel se face datorită impactului, precipitării centrifugale și sedimentării datorită gravitației. La nivelul bronhiilor și bronhiolelor pătrund și se depun particulele sub 10  $\mu\text{m}$  care au trecut de filtrul nazal; tot aici se depun în totalitate sau în mai mare parte particulele cu diametrul până la 2-3  $\mu\text{m}$  prin sedimentare și de asemenea particulele sub 0,3  $\mu\text{m}$  prin difuziune. La nivelul acinului pulmonar (bronhiola respiratorie, ductul alveolar, sacii alveolari, alveolele pulmonare) pătrund particulele egale sau mai mici de 5  $\mu\text{m}$  și se depun în marea lor majoritate particulele între 3-0,1  $\mu\text{m}$ . Este localizarea care interesează cel mai mult, deoarece la acest nivel se face cel mai ușor pătrunderea particulelor în interstițiul pulmonar, deci reținerea și acumularea lor.

Procesul real de pătrundere și de depunere a pulberilor la nivelul căilor respiratorii depinde și de alți factori. Printre aceștia mai importanți sunt: modificarea mărimii particulelor prin calitățile lor microscopice; forma, pH-ul particulelor; frecvența respiratorie și prezența fenomenelor bronhomotorii.

**B. Eliminarea pulberilor depuse** la diferite nivele ale aparatului respirator se face prin mecanismul general de „clearance pulmonar“, mecanism care implică eliminarea permanentă la exterior a particulelor străine din aparatul respirator, fie că este vorba de microorganisme fie de pulberi, în scopul menținerii permeabilității și sterilității căilor respiratorii.

Eliminarea pulberilor depuse temporar se face diferențiat în raport cu sediul depunerii:

a) *Particulele depuse și reținute temporar în cavitatea nazală* (cele cu diametru peste 10  $\mu\text{m}$ ) sunt eliminate către exterior odată cu secrețiile nazale sau, ajungând în orofaringe, apoi în cavitatea bucală, sunt eliminate la exterior cu sputa sau înghițite.

b) *Particulele depuse și reținute temporar pe mucusul bronșic și bronșio-lar* (cele cu diametrul între 10-15  $\mu\text{m}$ ) sunt eliminate cu ajutorul aparatului mucociliar. Acesta denumit și „covor rulant mucociliar“ sau „bandă rulantă mucociliară“ este formată din: mucus, inclusiv sistemul mucosecretor; cili vibrațili, respectiv epiteliul ciliar; sistemul de coordonare a secreției de mucus și a mișcării ciliare.

Atât secreția de mucus cât și mișcarea cililor sunt stimulate în cea mai mare parte de însăși prezența particulelor pe mucoasă.

Viteza clearance-ului ciliar bronșic (capacitatea de transport a covorului mucociliar în unitatea de timp) depinde de: calitățile mucusului (vâscozitate, elasticitate, adezivitate), de integritatea funcției ciliare și de încărcătura de particule depuse pe covorul mucociliar. La persoane normale clearance-ul bronșic se face în 6-12 ore, astfel încât în timpul de repaus, între două ture

de activitate prefosională se pot elimina toate particulele depuse pe bronhii și bronșiole. Cu ajutorul clearance-ului bronșic, particulele ajung în cavitatea bucală, de unde sunt înghițite și eliminate pe cale digestivă sau eliminate prin expectorație.

Există numeroși factori care favorizează sau îngreunează clearance-ul bronșic și care pot juca un rol favorizant în procesul de constituire a pneumoconiozelor. Astfel, pot favoriza clearance-ul bronșic: tusea, gimnastica respiratorie, medicația mucolitică și expectorantă, substanțele agoniste adrenergice etc. sau pot scădea capacitatea de epurare mucociliară: fumatul, temperatura ambiantă prea scăzută sau prea ridicată sau variațiile mari ale acesteia, umiditatea prea mare sau uscăciunea excesivă a aerului, poluarea aerului cu  $\text{SO}_2$  și oxizi de azot, alcoolul, infecțiile virale etc.

c) *Particulele depuse și reținute temporar în acinul pulmonar* (bronșiole respiratorii, ducte alveolare și alveole) sunt eliminate din aparatul respirator prin *clearance-ul macrofagic alveolar*. Macrofagul alveolar (Ma) fagocitează particulele inerte care au ajuns la acest nivel. Spre deosebire de microorganisme (microbi, virusuri etc.) particulele inerte nu pot fi distruse de echipamentul enzimatic lizozomal al macrofagelor, astfel încât ele pot rămâne timp îndelungat împreună (particulă inertă + Ma) în interstițiu pulmonar sau în țesutul cicatriceal subpleural sau paraseptal. Macrofagele care au fagocitat particulele inerte pot lua două căi:

- calea covorului mucociliar rulant: macrofagele sunt transportate, datorită surfactantului, până la bronhiola terminală unde sunt preluate de covorul mucociliar rulant;

- calea limfatică: macrofagele încărcate cu particule inerte străbat pe rețele alveolei și ajung în interstițiu pulmonar; de aici, macrofagele sau particulele inerte libere (în urma distrugerii macrofagelor alveolare) ajung în lichidul interstițial și, apoi, pe căile limfatice, ajung în ganglionii limfatici pulmonari și prin marile căi limfatice în circulația generală.

La om *clearance-ul* macrofagic alveolar se face în două faze:

- *prima fază*, reprezentată de preluarea particulelor sau Ma + particule, de către covorul mucociliar rulant, are timp de înjumătățire de cca 24 ore (cca 1-5 milioane Ma pe oră);

- *a doua fază*, reprezentată de preluarea particulelor sau Ma + particule, de lichidul interstițial, transformat apoi în limfă, și vehicularea prin căile limfatice: are timp de înjumătățire de 60-100 zile.

Se pare că ar exista o diferențiere a modalităților de clearance macrofagic alveolar, în funcție de natura particulelor: particulele fibrogene (citolice) se elimină pe calea limfatică, iar particulele nefibrinogene (necitolice) se elimină pe calea covorului mucociliar rulant.

Clearance-ul macrofagic alveolar poate fi favorizat de *Corynebacterium parvum* și îngreunat de fumat, inflamații locale, infecții virale și poluare atmosferică.

În rezumat, se apreciază că eliminarea pulberilor inhalate în mod obișnuit din aerul locurilor de muncă se realizează procentual, prin următoarele mecanisme:

- 25% din particulele inhalate nu sunt reținute și sunt eliminate la expirația imediat următoare;
- 50% din particulele inhalate se depun în căile aeriene și sunt eliminate în câteva ore (2-4) din aparatul respirator prin expectorație sau înghițire;
- 25% din particulele inhalate se depun în alveole; din acestea jumătate sunt transportate până la bronhiola terminală în 24 ore și ajung la covorul mucociliar rulant și apoi eliminate în 2-4 ore; cealaltă jumătate este reținută mai mult timp în interstițiul pulmonar, cu o perioadă de înjumătățire de 4-6 luni.

**C. Acumularea pulberilor profesionale în aparatul respirator.** Acumularea pulberilor (reținerea definitivă, depunere definitivă) reprezintă diferența dintre particulele ce s-au depus temporar în aparatul respirator și particulele ce s-au eliminat, în timpul activității profesionale precum și în timpul celor 16 ore de repaus. Diferența poate fi calculată, teoretic, pe ziua și săptămâna de lucru, pe luni și ani.

Experimental s-a dovedit că acumularea unei cantități de 300 mg  $\text{SiO}_2$  l.c. (fracțiune respirabilă, cu diametru sub 5  $\mu\text{m}$ ) poate induce fibroză silicotică pulmonară.

## CLASIFICAREA INTERNAȚIONALĂ A RADIOGRAFIILOR DE PNEUMOCONIOZE

(după recomandările Biroului Internațional al Muncii - BIT, 1980)

Clasificarea internațională a radiografiilor de pneumoconioze are drept scop înregistrarea sistematică a anomaliilor radiografice pulmonare provocate de pulberi. Clasificarea se aplică numai atunci când se pune diagnosticul de pneumoconioze. Ea a fost stabilită în cazul radiografiilor efectuate după o *tehnică standardizată* pentru pneumoconioze, în incidența postero-anterioară și după o *tehnică ireproșabilă*.

Clasificarea codifică anomaliile radiografice ale pneumoconiozelor într-un mod simplu și reproductibil, dar ea nu definește entități patologice, adică nu definește anumite pneumoconioze.

Există o clasificare extinsă și o clasificare prescurtată. Frecvent se folosește *clasificarea prescurtată*; menționăm că fiecare clinică de Boli profesionale (Centrul Universitar București, Târgu Mureș, Cluj-Napoca, Iași, Timișoara) are un set de filme standard elaborate de Biroul Internațional al Muncii (B.I.T. Geneva) pentru referință.

Clasificarea comportă: A. calitatea tehnică a radiografiei; B. anomaliile parenchimotoase; C. anomaliile pleurale; D. simbolurile; E. comentariile.

A. Calitatea tehnică a radiografiilor de pneumoconioză se notează cu notele:

1. Bună.

2. Acceptabilă: filmul nu prezintă un defect tehnic ce ar putea compromite clasificarea filmului din punct de vedere al pneumoconiozelor.

3. Mediocră: filmul prezintă anumite imperfecțiuni tehnice, putând fi totuși clasificat.

4. Inacceptabil.

#### B. Anomaliile parenchimatoase

a) *Opacități mici*

– *densitatea (profunditatea; categoria opacităților)*

1 = opacități mici *puține*

2 = opacități mici *numeroase*

3 = opacități mici *foarte numeroase*

Densitatea opacităților mici se va aprecia prin compararea cu filmele standard internaționale.

– *forma și talia (tipul opacităților)*

• pentru opacitățile mici rotunde, regulate

p = diametrul sub 1,5 mm

q = diametrul între 1,5-3 mm

r = diametrul între 3-10 mm

• pentru opacitățile mici neregulate, lineare

s = lățimea sub 1,5 mm

t = lățimea între 1,5-3 mm

u = lățimea între 3-10 mm

În cazul opacităților mici rotunde, codificarea se referă în mod special la silicoză, iar în cazul opacităților mici neregulate, lineare, codificarea se referă în mod special la asbestoză.

Se va codifica tipul predominant al opacităților în raport cu filmul standard internațional sau cu definițiile date. În caz de dubii asupra predominanței opacităților se poate nota p-q sau q-r.

b) *Opacități mari*

– *categoria A=0* opacitate al cărei diametru maxim este între 10 mm și 50 mm sau mai multe opacități, fiecare având un diametru mai mare de 10 mm, dar suma diametrelor nedepășind 50 mm;

– *categoria B=una sau mai multe opacități mai mari sau mai numeroase decât cele ale categoriei A și a căror suprafață însumată nu depășește echivalentul zonei superioare a plămânului drept;*

– *categoria C=una sau mai multe opacități a căror suprafață însumată depășește echivalentul zonei superioare a plămânului drept.*

#### C. Anomaliile pleurale

– îngroșare pleurală = pt

– clasificare pleurală = pc

D. **Simboluri:** sunt redate în tabelul III.

E. **Comentariile.** Clasificarea filmului trebuie să fie însoțită de comentarii, mai ales dacă se consideră că o imagine radiografică de pneumoconioză este îndoielnică; de asemenea este necesar un comentariu dacă radiografia pulmonară a fost sensibil influențată de tehnica radiografică în sine.

În țara noastră se utilizează și o *clasificare a pneumoconiozelor după stadiul evolutiv* (tabelul IV) care are la bază tot clasificarea internațională:



TABELUL III

**Lista simbolurilor utilizate în clasificarea internațională  
a radiografiilor în pneumoconioze**

<i>Simbolul</i>	<i>Conținut</i>
ax	coalescența opacităților mici pneumoconiotice
bu	bule
ca	cancer al plămânului sau al pleurei
cn	calcificări ale opacităților mici pneumococice
co	anomalii de volum sau de siluetă cardiacă
cp	cord pulmonar
cv	imagine cavitară
di	distorsiune marcată a organelor intratorace
ef	revărsat pleural
em	emfizem marcat
es	calcificare în coajă de ou a ganglionilor limfatici hilari sau mediastinali
fr	fractură de coaste
hi	mărirea ganglionilor limfatici hilari sau mediastinali
ho	aspect în „fagure de miere”
id	diafragm prost conturat, nu
ih	silueta cardiacă prost conturată
kl	liniile Kerley
od	alte anomalii semnificative
pi	îngroșare pleurală a scizurii interlobare sau mediastinale
px	pneumotorax
rp	pneumoconioză reumatoidă
tb	tuberculoză

- simbolul „ax” poate fi utilizat și în prezența opacităților mari;
- simbolul „id” nu poate fi utilizat decât dacă mai mult de o treime dint-un diafragm este atins;
- simbolul „ih” nu poate fi utilizat decât dacă mai mult de o treime din marginea cardiacă stânga este atinsă;
- nu se codifică ca „tb” complexul primar calcificat nici alte procese granulomatoase ca cocci-dioidomicoză sau histoplasmoză.

La simbolurile de mai sus se agață simbolurile „pt” și „pc” amintite.

Obligativu se trec toate simbolurile observate.

TABELUL IV

**Diagnosticul stadiului evolutiv al pneumoconiozelor**

<i>Absența modificărilor radiografice care să sugereze o pneumo- conioză</i>	<i>Stadiu radiografic incipient sau 1p, 1q, 1r, 1s, 1t, 1u la care nu există radiografie anterioară</i>	<i>Aspectul radiografic al pneumoconiozelor</i>				
		<i>Opacități mici</i>			<i>Opacități mari</i>	
		<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>ax</i>	<i>ABC</i>
		<i>p, q, r, s, t, u</i>	<i>p, q, r, s, t, u</i>	<i>p, q, r, s, t, u</i>		
Pneumoconioză absentă (0)	Fibroză pulmonară de urmărit	Stadiul I	Stadiul I-II	Stadiul II	Stadiul II	Stadiul III

– pneumoconioză absentă (0) = absența modificărilor radiografice care să evidențieze o pneumoconioză;

– fibroză de urmărit = stadiul radiografic incipient sau 1p, 1q, 1r, 1s, 1t, 1u; nu există radiografii anterioare pentru comparație;

- stadiul I = 1p, 1q, 1s, 1t, 1u, imagine care s-a menținut pe mai multe radiografii succesive;
- stadiul I-II = 2p, 2g, 2s, 2t, 2u;
- stadiul II = 3p, 3q, 3r, 3s, 3t, 3u;
- stadiul II-III = ax;
- stadiul III = A, B, C.

## SILICOZA

**Definiție.** Silicoza este o pneumoconioză colagenă datorită inhalării prelungite a unei concentrații semnificative de particule de bioxid de siliciu liber cristalin ( $\text{SiO}_2$  l.c.).

Siliciul este unul din cele mai abundente elemente minerale din scoarța terestră; expunerea la  $\text{SiO}_2$  liber sau la săruri ale acidului silicic este foarte frecventă, în special în industriile sau profesiunile legate de extragerea, prelucrarea și utilizarea materialelor provenite din sol. Silicoza este astfel una din cele mai frecvente și mai grave tipuri de pneumoconioză.

## ETIOLOGIE

a) **Factorul etiologic principal** este reprezentat de particulele de  $\text{SiO}_2$  l.c. Pentru a fi silicogene, acestea trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- diametrul particulei trebuie să fie mic, adică sub  $5 \mu\text{m}$ , reprezentând „fracțiunea respirabilă” sau „fracțiunea alveolară”;

- concentrația particulelor în aerul locului de muncă trebuie să fie mare, riscul începe de la aproximativ  $40 \text{ particule/cm}^3$  aer sau aproximativ  $0,1 \text{ mg/m}^3$  în cazul cuarțului. Îmbolnăvirile de silicoză sunt mai numeroase, mai rapide și mai grave, când concentrația de particule este crescătoare;

- varietatea alomorfică să fie cât mai fibrinogenă. Astfel  $\text{SiO}_2$  se găsește sub diverse forme de cristalizare în materialele naturale și în cele ce rezultă din unele metode de prelucrare a acestor forme; în consecință  $\text{SiO}_2$  are potențiale silicogene în raport cu varietatea sa alomorfică (tabelul V).

Varietățile cristaline sunt cele mai fibrinogene, iar dintre acestea cristobalitul este mai fibrinogen decât tridimitul, iar acesta mai fibrinogen decât cuarțul.

Varietățile amorfe ale  $\text{SiO}_2$  sunt nefibrinogene, dar unele din acestea pot deveni varietăți cristaline prin prelucrări tehnologice. De exemplu pământul de diatomee (diatomita, făina fosilă), varietate amorfă, prin încălzire la  $1000-1100^\circ\text{C}$  se cristalizează în cristobalit și devine fibrogenă.

b) **Factorii etiologici favorizanți** pot explica de ce dintr-un lot expus la același risc silicogen, o serie de persoane fac forme rapide și grave de silicoză, altele fac forme obișnuite, altele fac silicoză după timp îndelungat și forme ușoare, iar altele nu fac deloc boala.

TABELUL V

**Varietățile alomorfe ale  $\text{SiO}_2$**   
(după I. Pilat)

Varietate	Proveniență		Observații
	Naturală	Artificială	
<b>A. Cristalină</b>			
Cuarț (cuarți, cristal de rocă, nisip cuarțos)	+		
Tridimit	+	+	Rezultă din încălzirea cuarțului la temperaturi peste $870^\circ$
Cristobolit	+	+	Rezultă din încălzirea cuarțului sau tridimitului la temperaturi peste $1470^\circ$
Colsit	+	+	Obținut prin încălzirea cuarțului la $500-800^\circ$ și presiuni depășind 35 000 at.
Stișovit	+	+	Obținut prin încălzirea cuarțului la $1\,200-1\,400^\circ$ și presiuni de 160 000 at.
<b>B. Criotcristalină</b> (microcristalină)	+		Fibre de cuarț într-un interstițiu de opal
Calcedonie (calcedonie, agată, cremene)	+		90-98% $\text{SiO}_2$ (calcedonie)
Pământ de Tripală	+		
<b>C. Amorfă</b>			
Opal	+		86-88% $\text{SiO}_2$ (opal)
Pământ de diatomee	+		Rezultă din topirea varietăților cristaline la $T = 1732^\circ$
Silice vitroasă	+	+	Rezultă din formarea de $\text{SiO}_2$ prin metode chimice în apă
Gel de silice		+	Rezultă din evaporarea $\text{SiO}_2$ la temperaturi foarte ridicate.
Aerosol de silice		+	

Factorii favorizanți țin în principal de starea funcțională pulmonară sau generală a muncitorului și de condițiile oferite de mediul de muncă, și sunt similare cu cele întâlnite în alte tipuri de pneumoconioze.

c) **Timpul de expunere profesională la pulberi silicogene** până la apariția diagnosticului de silicoză gradul I este de aproximativ 15 ani. În condiții profesionale speciale, de ex. la sablatori, tuneliști, muncitori la materiale abrazive, cu expunere excesivă la  $\text{SiO}_2$ , boala se poate dezvolta în mai puțin de 3 ani (silicoză subacută) sau chiar sub 1 an (silicoză acută).

d) **Locurile de muncă, procesele tehnologice, profesiunile cu risc silicogen** sunt extrem de numeroase; o listă a acestora nu poate fi niciodată completă putând interveni numeroși factori individuali. Un risc silicogen mai mare se poate întâlni la următoarele profesii:

– mineri, ajutoari de mineri, vagonetari, dar și lăcătuși, electricieni, din minele de neferoase și feroase, mine de aur, mine de cărbuni – în special

cărbuni superiori (grafit, antracit, huilă), exploatări de silicați (mică, talc, caolin, bentonită), de ardezie, de apatită etc.;

- muncitori de la prelucrarea materialelor extrase din lucrările miniere, în special când aceste materiale au un conținut semnificativ de  $\text{SiO}_2$  l.c. (instalații de antezdrobire, concasare, măcinare uscată etc.);

- muncitori care lucrează la prospecțiuni miniere;

- muncitori de la stațiile de flotație;

- muncitori de la carierele de materiale silicoase (cuarț, gresie, granit) în care roca este bogată în  $\text{SiO}_2$  l.c., sau la alte cariere (marnă etc.) în care sterilul conține  $\text{SiO}_2$  l.c.;

- muncitori de la construcția de tuneluri și alte lucrări în roci silicoase: hidrocentrale, drumuri, căi ferate etc.;

- muncitori din industria metalurgică și constructoare de mașini, în special în turnătorii și curățătorii: sablatori, curățitori, crăițuitori, dezbătători, polizatori, macaragii, sudori în curățătorie, turnători-formatori, șamotori (aceștia pot fi expuși și la asbest);

- muncitori de la fabricarea și utilizarea materialelor abrazive cu conținut de  $\text{SiO}_2$  l.c.;

- muncitori din industria sticlei (operațiile de prelucrarea materiei prime, sablare etc.);

- muncitori din industria porțelanului și faianței (acele operațiuni ce implică producerea de pulberi de  $\text{SiO}_2$  l.c.);

- muncitori de la prelucrarea mecanică a rocilor cuarțoase (gresie, granit etc.);

- muncitori de la prelucrarea amestecurilor pulverulente (detergenți, săpunuri etc.) cu conținut de pulberi de  $\text{SiO}_2$  l.c.

## PATOGENIE

Patogenia silicozei este corelată de inhalarea, timp prelungit și în concentrații importante, de pulberi de  $\text{SiO}_2$ , care sunt incomplet epurate din căile respiratorii, prin aparatul mucociliar și sistemul macrofagic alveolar.  $\text{SiO}_2$  nu lezează plămânul prin acumulare și acțiunea sa iritativă locală sau chimică, ci printr-un mecanism imunologic.

Declanșarea mecanismului imun implică citotoxicitatea selectivă a  $\text{SiO}_2$  l.c. pentru macrofagele alveolare și necroza acestora. Particulele de  $\text{SiO}_2$  ajunse la nivelul alveolelor sunt fagocitate de macrofagele alveolare și încorporate în fagozomi; ele distrug membrana vacuolei fagozomice și astfel enzimele lizozomale se răspândesc în citoplasma macrofagului, pe care o „digeră”, inducând în final moartea macrofagului. Particulele de cuarț, puse în libertate din macrofagele distruse, sunt din nou încorporate de alte macrofage și pe măsură ce inhalarea de  $\text{SiO}_2$  continuă, ciclul de penetrare și de lezare (necroză) a macrofagelor alveolare se repetă.

Necroza macrofagelor alveolare are drept consecință fenomene nespecifice de proliferare a fibroblaștilor și neoformare de collagen. În cazul silicozei, necroza macrofagelor antrenează, printr-un mecanism imun și apariția de

celule din seria plasmocitară în jurul macrofagelor distruse și în ganglionii limfatici tributari, precum și apariția depozitelor de substanță hialină. Aceste fenomene pot fi urmarea unei imunități specifice: particulele de  $\text{SiO}_2$  l.c. absorb proteinele pulmonare, le „denaturează” și le transformă în autoantigene, față de care organismul răspunde prin formarea de anticorpi specifici.

Mai probabilă pare a fi teoria unei imunități nespecifice după care  $\text{SiO}_2$  l.c. nu este nici haptentă, nici capabil să transforme proteinele în autoantigene. El este un simplu adjuvant imunologic, capabil, ca toți adjuvanții, de a activa sistemul reticulo-endotelial și de a crește producția de anticorpi față de orice antigen. Deoarece structurile limforeticulare în care se acumulează particulele  $\text{SiO}_2$  l.c. sunt în același timp și stații de trecere și de acumulare a tuturor antigenilor care pătrund în plămâni, se poate foarte bine concepe această acțiune adjuvantă a  $\text{SiO}_2$  l.c. ca nespecifică asupra unui număr nedeterminat de antigeni. Față de alți adjuvanți imunologici (adjuvantul Freund, endotoxina etc.)  $\text{SiO}_2$  l.c. are pentru organismul în care s-a acumulat „dezavantajul” de a fi indestructibil, deci își menține acțiunea ani de zile.

Teoria imună a silicozei își găsește unele argumente experimentale, clinice și biologice. Nodulul silicotic poate fi indus experimental după expunere la pulberi de  $\text{SiO}_2$ ; silicoza se poate asocia în cadrul sindromului Caplan cu poliartrita reumatoidă seropozitivă; în serul bolnavilor se pot izola, înconștant, anticorpi antiplămân.

## MORFOPATOLOGIE

Plămânii cu silicoză au modificări *macroscopice* variate. Ei sunt de obicei pigmentați, dar pigmentul nu este brun, ca în antracoză. La secțiunea plămânului se găsesc noduli cenușii, mai frecvenți în lobii superiori, adesea calcificați. Uneori, mai mulți noduli formează o masă conglomerată, care se poate excava, prin necroză ischemică sau infecție tuberculoasă secundară. Plămânii sunt frecvent aderenți de peretele toracic și pleura este îngroșată.

*Leziunea microscopică* specifică în silicoză este reprezentată de *nodulul silicotic*. Acestă comportă: a) o zonă centrală, compusă din fascicule fibro-hialine așezate concentric (zona areactivă); b) o zonă periferică, formată dintr-un halou de celule: fibroblaști, macrofage, plasmocite, fibre de reticulină (zona reactivă, prin care nodulul silicotic își mărește volumul). Particulele birefringente se observă, la lumina polarizată, la periferia nodulului și în centrul necrotic.

Nodulii silicotici se găsesc, de obicei, în jurul arterelor pulmonare și adiacenți bronșioloelor respiratorii; odată cu creșterea nodulilor, patul vascular este distrus.

## TABLOU CLINIC

Silicoza se poate prezenta sub trei forme: *forma cronică sau clasică* – forma cea mai frecventă – și mult mai rar formele *subacută* sau *accelerată și acută*.

**Silicoza cronică** este mult timp asimptomatică sau are manifestări respiratorii nespecifice. Primele manifestări de boală apar tardiv în raport cu debutul leziunilor anatomice și chiar al imaginilor radiografice. De multe ori silicoza este depistată numai prin examene radiografice repetate, neexistând un paralelism între manifestările clinice și aspectul radiologic.

După o perioadă de latență care durează mulți ani, apar manifestări respiratorii nespecifice: dispnee de efort, tuse seacă sau cu spută mucoidă și eventual dureri toracice. Semnele fizice patologice pot fi complet absente sau se găsesc elemente clinice de bronșită cronică, emfizem pulmonar – în special bazal – și/sau hipertensiune pulmonară. În timp, în formele foarte evolute sau complicate, se dezvoltă un tablou de insuficiență respiratorie și eventual semne de cord pulmonar cronic.

Expunerea respiratorie la o concentrație masivă de siliciu poate duce – foarte rar – la dezvoltarea **silicozei acute**; aceasta se asociază cu proteinoza alveolară, de unde și denumirea de silicolipoproteinoză. Persoanele expuse dezvoltă o afecțiune febrilă, cu tuse uscată și iritativă, dispnee progresivă și severă și pierdere ponderală. Examenul clinic pulmonar poate fi normal, contrastând cu modificările radiologice infiltrative, situate predominant în lobii superiori și care sugerează existența unei tuberculoze. Relativ rapid se constituie o insuficiență respiratorie de tip I (hipoxemică), care nu răspunde la tratamentul cu corticosteroizi.

## EXPLORĂRI PARACLINICE

Explorările paraclinice indispensabile în caz de suspiciune de silicoză sunt radiografiile pulmonare seriate și explorările funcționale respiratorii; în formele avansate sau complicate, pot fi necesare și alte explorări, ca de ex.: examenul citologic al sputei, inclusiv al lavajului bronhoalveolar, examene bacteriologice și culturi din spută, dozarea gazelor sanguine etc.

**Radiografia pulmonară standard**, executată cu o tehnică standardizată și ireproșabilă, este singura explorare care evidențiază fibroza nodulară silicotică (opacități mici) în stadiile precoce.

Modificările inițiale constau în: mărirea dimensiunii umbrelor hilare și eventual contururi mai nete ale acestora; accentuarea desenului peribronhovascular; apariția unui desen reticular pulmonar bilateral, cu rare elemente micronodulare, de 1-3 mm, situate predominant în regiunile medii pulmonare și intrahilar.

Modificările radiologice patente sunt clasate de Biroul Internațional al Muncii în: opacități fine, punctiforme (p), micronodulare (q) sau nodulare (r), care ulterior pot evolua către opacități mari, pseudotumorale, clasate A, B, C. La aceste aspecte radiologice – care servesc la stadializarea pneumoconiozelor, inclusiv a silicozei – se pot asocia anomalii de diverse tipuri, mai ales în formele avansate sau complicate: aspect de emfizem difuz sau perilezional; distorsiuni bronșice și mediastinale; adenopatii hilare, uneori cu

calcificări în „coajă de ou“; modificări pleurale. În stadiul cronic, patent, aspectul radiologic al silicozei poate fi stimulat și de alte afecțiuni pulmonare, profesionale și nonprofesionale (tabelul VI).

TABELUL VI

**Principalele afecțiuni care pot simula aspectul radiografic al silicozei**

---

Alte pneumoconioze colagene
Pneumoconioze necolagene
Infecții pulmonare (tuberculoză, micoze etc.)
Pneumopatii consecutive inhalării de iritanți chimici
Determinări pulmonare în colagenoze
Complicații pulmonare ale cardiopatiilor decompensate
Alveolite alergice extrinseci
Alveolite fibrozante
Sarcoidoza
Tumori pulmonare

---

Modificările radiologice din silicoză se instalează, de obicei, după ani de zile de expunere; ele urmează, cu un decalaj apreciabil, după constituirea modificărilor histologice. În aceste condiții, o imagine radiografică normală, la un muncitor expus unui număr semnificativ de ani la pulberi silicogene, nu exclude definitiv diagnosticul de silicoză, fiind necesare radiografii pulmonare seriate la 3-6 luni. În același timp, o imagine radiografică pulmonară anormală, la un muncitor cu risc silicogen, nu înseamnă totdeauna silicoză, având în vedere relativa nespecificitate a aspectului radiologic din silicoză.

Aspectele radiologice pot deveni și mai complexe, în cazul complicațiilor silicozei.

**Explorarea funcțională respiratorie** oferă informații limitate, mai ales în silicoza simplă, în stadiile radiologice I și II.

În această etapă, datele de explorare pot arăta modificări minime sau acestea pot lipsi. În stadii mai avansate (II-III, III) se întâlnește frecvent o disfuncție ventilatorie restrictivă, cu o ușoară reducere a capacității de difuziune. Când silicoza se asociază cu bronșită cronică, emfizem sau tuberculoză, poate apărea o disfuncție ventilatorie obstructivă sau mixtă.

De obicei tipul și intensitatea modificărilor funcționale respiratorii au puține corelații cu modificările radiografice.

## DIAGNOSTIC

**Diagnosticul pozitiv** de silicoză se bazează pe integrarea celor 3 elemente fundamentale ale diagnosticului de boală profesională:

– *Expunerea profesională la pulberi silicogene*, în concentrații mari și timp îndelungat. Acest fapt se realizează prin anamneza profesională obiectivată prin documente oficiale doveditoare de vechime în profesiunea și

locurile de muncă silicogene, precum și prin buletine de analiză a pulberilor de la locurile de muncă;

– *Radiografia pulmonară` cu tehnică standardizată și ireproșabilă* care să pună în evidență modificările radiologice, de diverse tipuri, compatibile cu diagnosticul de silicoză;

– *Tabloul clinic*, cu simptome și semne frecvent întâlnite în silicoză.

Formularea diagnosticului trebuie să cuprindă: 1) denumirea bolii; 2) stadiul bolii, urmat în paranteză de exprimarea modificărilor codificate, conform clasificării internaționale (vezi tabelul III); 3) diagnosticul funcțional: tipul și gradul disfuncției ventilatorii sau absența disfuncției respiratorii, precum și alte modificări ale funcției respiratorii (hiperinflație, alterarea timpului de mixică, boala căilor aeriene mici, insuficiență respiratorie latentă sau manifestă); 4) complicațiile silicozei, în ordinea importanței; 5) boli asociate.

**Diagnosticul diferențial** al silicozei trebuie făcut pe baza unei anamneze profesionale minuțioase și a datelor radiografice. Întrucât silicoza, mai mult decât alte pneumoconioze, poate realiza imagini reticulare sau reticulo-nodulare, lineare, micro- și macronodulare, pseudotumorale, spectrul afecțiunilor pulmonare care trebuie excluse este extrem de mare. Principalele afecțiuni care trebuie considerate în diagnosticul diferențial al silicozei sunt:

- tuberculoza pulmonară, sub diversele sale forme clinico-radiologice;
- alte pneumoconioze necolagene sau mixte (sideroza, antracoza etc.);
- limfangita carcinomatoasă sau carcinoza miliară;
- alveolite fibrozante (fibroze interstițiale difuze), de cauză necunoscută sau cunoscută;

- determinări pulmonare în boli collagen-vasculare: LES, poliartrită reumatoidă, sclerodermie;

- hemosideroza pulmonară, în primul rând secundară stenozei mitrale strânse;

- infecții pulmonare de etiologii diverse: micoze, infecții cu micobacterii atipice etc.

## EVOLUȚIE. COMPLICAȚII

**Evoluția** silicozei este adesea lentă, progresivă, chiar dacă expunerea profesională la pulberi silicogene a fost întreruptă. Este de menționat importanța pozitivă a încetării expunerii profesionale asupra evoluției bolii, dacă se realizează în stadiile precoce ale bolii și importanța negativă asupra evoluției bolii a fumatului, alcoolismului, eforturilor intense, infecțiilor respiratorii etc. Formele de silicoză acută sau subacută, observate la persoane expuse la inhalarea masivă de silice pure, pot evolua în câțiva ani către o fibroză difuză invalidantă cu insuficiență respiratorie gravă.

**Complicații.** Silicoza se complică mai frecvent cu tuberculoza pulmonară sau mai rar cu alte infecții cu micobacterii (*M. avium*, *M. Kansasii*). Asociația este mai frecventă în silicoza avansată. Tuberculoza poate preceda silicoza, dar de obicei succede acesteia.



Tabloul clinic al *silicotuberculozei* este al unei tuberculoze active, cu tuse, eventual hemoptizii, accentuarea dispneei, e pierdere ponderală și subfertilitate. Examenul radiologic evidențiază o progresie mai rapidă a leziunilor pulmonare, care pot fi de tip infiltrativ, cavitat sau fibrocavitar. Sunt de asemenea prezente semne biologice de inflamație. Confirmarea diagnosticului se face prin examenul bacteriologic al sputei pentru BK (frotiu simplu, cultură).

În plămânul cu silicoză pot apărea și alte *complicații infecțioase*: *abcese localizate, supurații bronșice* (legate de constituirea bronșiectaziilor în formele evoluante), *aspergilom* (în cavitățile sechelare tuberculoase sau după necroza aseptică a unor leziuni silicotice pseudotumorale).

Fibroza pulmonară silicotică se poate complica de *pneumotorax spontan*, iar în formele avansate de silicoză pot apărea *episoade de insuficiență respiratorie acută* (secundare infecției bronșice supraadăugate) sau semne și simptome de *cord pulmonar cronic*.

Persoanele cu silicoză au o creștere a prevalenței FAN, probabil ca un marker al mecanismului imun al bolii, iar cei cu sindrom Caplan au frecvent FR în ser.

## TRATAMENT

În absența unui tratament etiologic eficace, medicul se limitează, în silicoză, la aplicarea unui **tratament simptomatic**. Acesta are drept obiectiv ameliorarea simptomelor de bază (tuse, dispnee, dureri toracice), precum și prevenirea și tratarea complicațiilor, care sunt în cea mai mare măsură responsabile de agravarea simptomatologiei.

Dispneea de efort sau de repaus se ameliorează prin reducerea eforturilor fizice, profesionale sau neprofesionale, prin administrarea de teofilină (combaterea componentei bronhospastice a dispneei) și prin reeducare respiratorie. Poate fi utilă de asemenea medicația de combatere a tusei (preparate pe bază de codeină) și analgezicele.

În perioadele de acutizare a bronșitei cronice, asociată mai totdeauna silicozei, se vor administra antibiotice cu spectru antibacterian larg (ampicilină, amoxicilină, doxiciclină etc.), medicație fluidifiantă a sputei și mucolitice.

Silicotuberculoza se tratează cu cel puțin 3 medicamente antituberculoase (de ex. hidrazidă, rifampicină, pirazinamidă) pentru o perioadă de 9-12 luni. Recăderile sunt mai frecvente în silicotuberculoză decât în tuberculoză, deoarece funcția macrofagelor este permanent deprimată.

Persoanele cu silicoză și test tuberculinic pozitiv, dar cu spută negativă pentru BK (inclusiv cultură), trebuie selectate pentru chimioprofilaxie. Aceasta se realizează cu izoniazidă 15 mg/kg/corp, în schema 2/7, o perioadă de 9-12 luni. În cazul silicotuberculozei, confirmate sau prezumate, bolnavii trebuie urmăriți, controlați și tratați, în colaborare cu dispensarele antituberculoase.

Sunt încercate, în prezent, în silicoză, **tratamente** cu intenție **etiopatogenică**. Astfel, se pot administra sub formă de aerosoli lactatul de aluminiu, clorura de aluminiu sau clorhidroxialantoinatul de aluminiu; acestea eliberează substanța activă – hidroxidul de aluminiu – care acoperă suprafața particulelor de cuarț acumulate în plămâni, astfel încât macrofagele alveolare sunt protejate împotriva efectului citotoxic al  $\text{SiO}_2$  l.c. Mai sunt utilizate polivinilpiridin-N-oxid (PVNO) sub formă de aerosoli, tetrandina (pe cale orală) cu efecte limitate. Compușii de aluminiu și tetrandina au un efect numai pe timpul administrării, pe când PVNO ar avea un efect protector de durată și după întreruperea administrării sale.

## PROFILAXIE

Profilaxia silicozei cuprinde un ansamblu de măsuri de igienă industrială și medicale, care trebuie aplicate în toate situațiile cu risc silicogen. Realizarea acestor măsuri implică colaborarea între medicii specialiști, ingineri, economiști, tehnicieni, precum și informarea și educarea personalului muncitor expus la riscul silicogen.

**Măsurile tehnico-organizatorice** la locul de muncă sunt indispensabile. Dintre ele mai importante sunt: eliminarea din procesele tehnologice a pulberilor cu conținut crescut de  $\text{SiO}_2$ ; automatizarea și/sau mecanizarea unor procese tehnologice; utilizarea metodelor umede (perforaj umed); izolarea și/sau etanșeizarea surselor de pulberi, ventilație locală adecvată; purtarea echipamentului individual de protecție; interzicerea fumatului în timpul lucrului în mediu cu risc silicogen etc. Numeroasele măsuri tehnice preconizate în scopul reducerii riscului trebuie aplicate concomitent și în totalitate, pentru a realiza un efect preventiv convergent.

**Măsurile medicale profilactice** sunt îndreptate în două direcții: 1) excluderea de la încadrarea în muncă, în condițiile cu risc, a persoanelor care au o anamneză profesională cu expuneri prelungite la noxe profesionale respiratorii, precum și a persoanelor cu afecțiuni respiratorii cronice (tbc pulmonară veche, fibroză pulmonară, BPOC, astm bronșic etc.); 2) controlul medical periodic riguros, a persoanelor care au risc silicogen.

Intervalele de timp la care trebuie efectuat controlul clinic, radiologic și funcțional se stabilesc de medic, în raport cu amplitudinea riscului și terenul individual (minim anual clinic, la 2 ani radiografia pulmonară și explorarea funcțională respiratorie).

## ASBESTOZA

**Definiție.** Asbestoza este o pneumoconioză colagenă provocată de fibrele de asbest. Manifestarea principală a asbestozei este o fibroză pulmonară specifică. Expunerea prelungită la asbest poate produce și modificări patologice pleurale (plăci pleurale, revărsat pleural) și este implicată în carcinogeneza pulmonară și pleurală (mezoteliom).

## ETIOLOGIE

**Factorul etiologic principal** este reprezentat de **fibrele de asbest**. Asbestul este un mineral constituit din silicați naturali, hidrați de magneziu, fier, mai rar de sodiu, calciu sau aluminiu; acest mineral se prezintă sub formă de fibre, adică particule al căror raport între lungime și lățime (diametru) este egal sau mai mare de 3:1. Fibrele de asbest sunt larg utilizate, deoarece sunt rezistente la căldură, la acizi și baze, sunt bune izolatoare de căldură și electricitate și nu ard.

Există mai multe varietăți de asbest, care se deosebesc prin compoziție chimică și structură fizică: crisotilul („asbest alb”) este cel mai răspândit; el este format din fibre scurte (submicronice) sau lungi (până la 5 cm); crocidolitul („asbestul albastru”) este format din fibre predominant scurte; antofilitul și amozitul au de asemenea structură fibrilară, dură.

Pentru a fi asbestogenă fibra de asbest trebuie să prezinte câteva caracteristici: diametrul fibrei trebuie să fie mai mic de  $3\text{ }\mu\text{m}$  și lungimea fibrei să fie mai mare de  $5\text{ }\mu\text{m}$ ; concentrația fibrelor în aerul locului de muncă trebuie să fie mai mare (concentrația admisibilă este de 1 fibră respirabilă/cm<sup>3</sup> aer); compoziția chimică a fibrelor să fie agresivă (de ex. crocidolitul este considerat foarte periculos).

**Timpul de expunere profesională** până la apariția primelor semne radiografice de asbestoză este în medie de 15 ani. Unele leziuni pleurale benigne sau mai ales maligne, pot apărea și după o expunere foarte scurtă (câteva luni) la concentrații mari de fibre de asbest, dar cu timp de reținere foarte lung (15-20 ani).

**Locurile de muncă, procesele tehnologice, profesiunile expuse** sunt numeroase, având în vedere larga utilizare industrială a asbestului. Se cunosc în prezent peste 1000 întreprinderi ale asbestului, în peste 3000 produse industriale. În ultimele decenii numărul persoanelor expuse la asbest, chiar pentru perioade limitate, a crescut enorm.

Dintre locurile de muncă și profesiunile cu risc mai important sunt de semnalat:

- minieritul și măcinatul minereurilor de asbest (mineri, morari);
- transportul și depozitarea asbestului;
- fabricarea materialelor din asbest sau conținând asbest: asbociment; materiale pentru izolare termică, electrică; plăcuțe de frână și materiale de etanșare; producerea de țesături pentru costume de protecție; filtre pentru industria chimică; plăci sau dale din ceramică sau materiale plastice ce conțin asbest etc.;
- procese de izolare din construcții civile, vapoare și avioane.

## PATOGENIE ȘI MORFOPATOLOGIE

Calea de pătrundere în organism a asbestului este cea respiratorie. Fibrele de asbest inhalate – pentru a produce modificări patologice pulmonare

trebuie să fie respirabile, adică să aibă un diametru care nu depășește 5  $\mu\text{m}$  și o lungime de 100-200  $\mu\text{m}$ . Varietatea de asbest, doza, timpul de expunere și retenție joacă de asemenea rol patogenic important.

Fibrele inhalate mici sunt reținute în bronșiolele mici și alveole; o parte din ele trec în spațiu interstițial și produc o reacție fibroasă.

Leziunea precoce după expunerea la asbest este alveolita și bronșiolita. Alveolele sunt ocupate progresiv de macrofage, care au fagocitat fibre mici de asbest și de o substanță proteică de natură colagenă. Fibrele mai lungi, ajunse în interstițiu se înconjoară de un aglomerat celular care duce la formarea corpurilor asbestozici. Fibroza din peretele alveolar poate duce la constituirea unui bloc alveolo-capilar, cu tulburări consecutive de difuziune.

În timp ce constituie o fibroză pulmonară interstițială difuză, predominant în câmpurile inferioare; fibroza este lineară și nu nodulară și determină o îngroșare a septurilor intraalveolare și interlobulare. La fibroză se asociază de obicei leziuni de emfizem de tip focal. În majoritatea cazurilor, la leziunile fibroase pulmonare se asociază îngroșări fibrohialine subpleurale, interesând numai pleura parietală.

Modificarea morfologică obligatorie în asbestoză este prezența fibrozei și a corpurilor asbestozici. Corpii asbestozici se dezvoltă inițial în macrofage, dar și în bronșiole și interstițiu pulmonar. Ei sunt formați din fibre de asbest învelite într-o manta proteică ce conține fier; mantaua proteică este formată din mucopolizaharide acide de tipul acidului hialuronic și din feritină.

## TABLOU CLINIC

**Simptomatologia clinică** a asbestozei este necaracteristică și poate preceda manifestările radiologice. Ea constă din tuse uscată sau cu expectorație mucoasă (în special la fumători) și dispnee progresivă la efort. Mai tardiv apare pierdere ponderală și/sau hipocratism digital.

**Examenul obiectiv pulmonar** evidențiază cracmente (crepitații) inspiratorii, uscate, cu sediu bazal și care se pot extinde spre câmpurile medii. Ralurile bronșice sunt prezente numai în caz de bronșită cronică asociată. Relativ tardiv se dezvoltă semne de hipertensiune pulmonară și cord pulmonar, cu unde *a* mari la pulsul jugular, hipertrofie ventriculară dreaptă și galop drept.

**Examenul radiografic** este esențial pentru diagnostic. Modificările radiologice sunt puțin caracteristice și de apariție tardivă; ele sunt predominant pulmonare, dar și pleurale.

În formele de debut se constată o fibroză difuză, cu opacități fine, neregulate (tip s, t și u), bilaterale, interesând lobii inferiori. Odată cu progresiunea bolii sunt afectate regiunile pulmonare medii și chiar superioare. Adevărat, modificările parenchimotoase se însoțesc de îngroșări sau calcificări pleurale, în special în regiunile bazale și diafragmatice. Modificările pleurale pot să mimeze afectarea parenchimotoasă pulmonară sau să o mascheze.

În stadiile foarte avansate fibroza pulmonară este extensivă, cu aspect de „fagure de miere”, diafragul capătă un contur neregulat, desenul pulmo-

nar periferic este șters și se pot găsi semne radiologice de hipertensiune pulmonară și cord pulmonar cronic.

**Explorarea funcțională respiratorie** poate arăta modificări funcționale relativ precoce, mai devreme decât semnele radiologice de fibroză. Afectarea respiratorie are aceleași caracteristici ca cea întâlnită în alveolitele fibrozante: disfuncție restrictivă, scăderea capacității de difuziune a gazelor, boala căilor aeriene mici.

În măsura în care plămânii devin rigizi, toate volumele pulmonare se reduc, cu excepția volumului rezidual care tinde să crească. Măsurarea proprietăților mecanice ale plămânului arată o descreștere a complianței. Capacitatea de difuziune este de asemenea redusă și, în general, măsurarea acestui index al transferului de gaz, este mai sensibilă și se instalează mai precoce decât descreșterea volumelor pulmonare. Hipoxemia este frecventă în stadiile avansate ale asbestozei și  $\text{PaO}_2$  scade semnificativ după efort.

## DIAGNOSTIC

**Diagnosticul** de asbestoză se bazează pe 4 criterii: 1) istoric profesional adecvat; 2) modificări radiologice pulmonare și pleurale sugestive; 3) prezența de crepitații persistente bazal; 4) demonstrarea de modificări funcționale restrictive și scăderea capacității de difuziune. Trebuie să fie prezente cel puțin 3 din aceste criterii, pentru ca diagnosticul să aibă un grad de probabilitate, deși nici unul din criterii nu este specific.

Examenul de spută poate evidenția corpi asbestozici de colorație gălbui, cu extremități dilatate în „haltere”.

Uneori diagnosticul nu poate fi precizat decât prin biopsie pulmonară, transbronșică, prin puncție sau toracotomie. Aspectul de fibroză interstițială și alveolară, cu prezența fibrelor de asbest și corpurilor asbestozici, este patognomică. Biopsia pulmonară nu are indicații exprese decât pentru excluderea altor fibroze pulmonare tratabile și curabile, sau pentru un diagnostic medico-legal.

**Diagnosticul diferențial** al asbestozei pulmonare este dificil numai în cazurile incipiente, cu modificări radiologice necaracteristice și anamneză profesională incertă. Trebuie excluse alte pneumoconioze, ca de exemplu antracosisilicoza, sideroza, aluminioza, talcoza etc., fibrozele interstițiale difuze idiopatice sau de cauză cunoscută, sarcoidoza, alveolitele alergice extrinseci etc.

**Evoluție și complicații.** Fibroza pulmonară asbestozică evoluează de obicei și după întreruperea expunerii. Progresiunea bolii se manifestă prin afectarea progresivă funcțională respiratorie, apariția semnelor de hipertensiune pulmonară și cord pulmonar. Numeroase infecții bronhopulmonare cu germeni banali, grefate pe bronșita cronică sau bronșiectaziile bazale, agravează statusul funcțional și pot fi cauză de deces. Asbestoza se poate rareori asocia cu sindromul Caplan.

La aprox. 25% din bolnavi, poate evolua un carcinom bronșic de orice tip histologic; studiile patologice și epidemiologice sugerează că fibroza și hiperplazia epitelială sunt esențiale pentru inducerea cancerului.

## MANIFESTĂRI PLEURALE DUPĂ EXPUNERE LA ASBEST

Ele apar în asociație sau nu cu fibroza pulmonară asbestozică și se explică prin migrarea fibrelor de asbest spre spațiile subpleurale. Afectarea pleurală poate fi de 4 tipuri:

1. **Plăci pleurale hialine**, dezvoltate la nivelul pleurei parietale, de obicei simetric; plăcile au localizare de preferință în regiunile axilare sau la nivelul pleurei diafragmatice. Ele se întâlnesc mai frecvent după expunerea la amfiboli decât la crisotile. Identificarea plăcilor presupune o tehnică radiologică corectă, cu expunere anteroposterioară și laterală și uneori TC.

2. **Calcificări pleurale**, lineare, cu sediu parietal, mediastinal sau diafragmatic. Calcificările încep la periferia plăcilor fibroase vechi și se amplifică în timp. Uneori apar și calcificări pericardice, în asociație cu plăci sau calcificări pleurale.

3. **Pleurezii serofibrinoase**, rareori serohemoragice, cu evoluție benignă. Ele apar mai devreme, după expunere, decât plăcile pleurale sau fibroza pulmonară.

Simptomele și semnele clinice sunt cele ale unui revărsat pleural, febril, eventual asociat unui sindrom biologic inflamator. Aspectul radiologic este nespecific, iar examenul lichidului pleural arată un exsudat cu citologie mixtă. De obicei nu se detectează fibre de asbest în lichidul pleural, iar biopsia pleurală arată numai semne inflamatorii nespecifice. Revărsatul pleural tinde să aibă o evoluție prelungită (luni) conducând la constituirea de plăci pleurale sau mai rar la fibrotorax.

4. **Mezoteliom malign** (vezi capitolul „Tumori pleurale“).

## PROFILAXIE. TRATAMENT

**Profilaxia** reală a asbestozei poate fi realizată numai prin măsuri de igienă industrială. Cea mai eficace măsură constă în înlocuirea asbestului cu alte materiale, cu proprietăți asemănătoare, dar lipsite de nocivitate.

La locurile de muncă unde se folosește asbestul sunt obligatorii măsuri tehnice de împiedicare a răspândirii prafului sau de menținere a lui în limite acceptate de normele sanitare. Sunt necesare, de asemenea, măsuri de protecție a mediului ambiant (prin captarea asbestului la gurile de eliminare a aerului ventilat) și protecție individuală, prin purtarea unui echipament adecvat.

Rolul personalului medical care lucrează în zone cu risc la asbest este deosebit: el trebuie să cunoască riscul pentru fiecare profesiune, loc de muncă și tehnologie; trebuie să identifice persoanele care au probleme pulmonare neprofesionale și să le îndrume spre alte profesii fără risc; trebuie să efectueze control medical regulat grupelor de populație care au risc de asbestoză (examen clinic minim de 2 ori pe an, examen radiografic pulmonar la 3 ani, probe funcționale respiratorii la 2 ani).

Persoanele expuse la pulberi de asbest necesită o informare precisă asupra riscului profesional și al nocivității fumatului, având în vedere riscul cumulat pentru neoplasm bronșic.

**Tratamentul** asbestozei pulmonare este similar cu cel al altor pneumoconioze; el este în principal simptomatic, și are drept obiectiv reducerea bronhospasmului sau a hiperreactivității bronșice, ușurarea eliminării sputei, prevenirea infecțiilor respiratorii, gimnastica respiratorie, creșterea rezistenței generale a organismului. Schimbarea locului de muncă este esențială, deși boala poate evolua și după întreruperea expunerii.

## PNEUMOCONIOZE NECOLAGENE ȘI MIXTE

Pneumoconiozele necolagene și mixte sunt produse de pulberi cu compoziție mixtă (pulberi fibrogene și nefibrogene) sau de pulberi care se acumulează într-un plămân cu reacții tisulare modificate, prin infecții specifice sau nespecifice. Formele anatomo-clinice pe care le pot realiza sunt diverse, și unele din ele ca antracoza, caolinoza, talcoza pot realiza chiar forme masive. Pneumoconiozele necolagene pot deveni colagene (antracoza, talcoza etc.), trecând din forme simple în forme complicate.

Pulberile care produc reacții pulmonare necolagene sau mixte pot favoriza, dacă sunt în concentrații mari la locul de muncă, apariția bronșitei cronice, bronhopneumopatiei obstructive și a cordului pulmonar.

Dintre pneumoconiozele necolagene și mixte, de o importanță deosebită sunt pneumoconioza minerului de cărbune, sideroza și talcoza; alte pneumoconioze din acest grup sunt mai rare și mai puțin importante sub aspectul patologiei profesionale.

1. **Pneumoconioza minerului de cărbune** prezintă 3 forme, în raport cu conținutul pulberilor în cărbune sau în  $\text{SiO}_2$  l.c.

a) *Antracoza pură* apare la muncitorii care lucrează în straturile groase de cărbuni fără steril (sterilul conține cantități importante de  $\text{SiO}_2$  l.c.), cărbune de tip superior: antracit, huilă, grafit. Exploatarea lignitului nu produce de regulă pneumoconioză.

Muncitorii mai expuși sunt minierii, cei care lucrează la transportul și măcinarea cărbunilor, în industria producătoare și consumatoare de negru de fum, coxerii.

Pulberea de cărbune inhalată este eliminată prin sistemul de epurare pulmonară în proporție de 98-99%. Pulberea de diametru sub  $5\ \mu\text{m}$  ajunsă în alveole este fagocitată, dar nu are proprietăți toxice asupra macrofa-gului.

Elementul anatomo-patologic caracteristic este reprezentat de „macula de cărbune” formată din fibre de reticulină dispuse radial care prind ca într-o plasă aglomerările de macrofage care au fagocitat particulele de cărbune. Maculele de cărbune se găsesc de-a lungul bronhiolilor; obstrucția bronșiolei favorizează constituirea leziunilor de emfizem.

Antracoza pură este de obicei clinic asimptomatică. Modificările radiologice apar la muncitorii expuși peste 10-15 ani, sub aspect de opacități de tipul p.q.r.

Afecțiunea are evoluție benignă ca orice pneumoconioză necolagenă.

b) *Fibroza masivă progresivă* poate apărea la aceleași categorii de muncitori, ca antracoza pură. Ea se dezvoltă dintr-o antracoză pură sau de la început ca atare, datorită asocierii cu infecția tuberculoasă sau cu infecții netuberculoase, prezenței concomitent a  $\text{SiO}_2$  l.c., sau încărcării cu praf ce depășește o anumită limită. Fibroza masivă progresivă evoluează ca o pneumoconioză colagenă sub formă de mase pseudotumorale de tip A, B, C.

c) *Silico-antracoza* apare la minerii din minele de cărbuni când aceștia se găsesc în straturi subțiri încadrate în roci cu peste 18%  $\text{SiO}_2$  l.c. sau la minerii care lucrează alternativ în roci cu steril și în roci cu cărbune. În această formă de antracoză apar la început pe radiografia pulmonară opacități mici, apoi opacități mari. Evoluția este cea a unei pneumoconioze colagene. Asociația dintre pneumoconioza minerului la cărbune cu artrita reumatoidă poartă numele de sindrom Caplan (sau sindrom Collinet-Caplan).

Fibroza masivă progresivă și silico-antracoza sunt forme complicate de pneumoconioză; ele sunt de regulă simptomatice, afectează funcția pulmonară și descresc speranța de viață.

Simptomele comune sunt dispneea, tusea și sputa mucoasă, ultima probabil datorită bronșitei coincidente. Dispneea apare într-un stadiu avansat de boală (stadiul B) și tinde să devină progresivă. Tardiv, datorită pierderii de suprafață alveolo-capilară pot apărea elemente de cord pulmonar.

Afectarea funcțională pulmonară apare în stadiile B și C ale pneumoconiozei. Astfel, capacitatea ventilatorie se reduce, reducerea fiind de obicei proporțională cu mărimea maselor pulmonare radiologice. CV și VEMS-ul scad ca și raportul  $\frac{\text{CV}}{\text{VEMS}}$ , iar tardiv scade și capacitatea de difuziune.

Evoluția antracozei pure este favorabilă, astfel încât dacă expunerea încetează leziunile pot regresa. În schimb, fibroza masivă progresivă și silico-antracoza au o evoluție spre extensie, neinfluențate de întreruperea expunerii la pulberi. Asocierea frecventă a expunerii la pulberi de cărbune cu bronșita cronică și emfizemul pulmonar complică suplimentar evoluția anatomică și funcțională a acestui tip de pneumoconioză.

2. **Sideroza** este o pneumoconioză necolagenă datorită inhalării de oxid de fier sub formă de aerosoli sau de pulbere fină. Locuri de muncă și profesiunile cu risc de expunere sunt numeroase: minele de fier; operațiile de sudură în fier; fabricarea electrolitică a oxizilor de fier; fabricarea pigmentilor cu oxizi de fier; șlefuirea metalelor; minele și morile de ocră (argilă ce conține oxid de fier hidratat dar și cuarț); turnătorii și curățitorii (turnători-formatori, oțelari, polizatori, sudori în turnătorie); curățirea cazanelor etc.

Pulberile cu conținut de oxid de fier, odată inhalate, sunt eliminate în cea mai mare parte prin spută, datorită clearance-ului mucocilar; o mică parte sunt captate de macrofage și transportate pe căile limfatice. Ele nu



determină o reacție fibroasă semnificativă, astfel încât modificările radiologice pulmonare, de tip reticular sau reticuloalveolar, întâlnite în sideroză sunt datorită aproape în exclusivitate radioopacității fierului.

Sideroza nu determină o *simptomatologie respiratorie* semnificativă, nici diminuarea capacității funcționale pulmonare, nici alterarea stării generale.

*Radiografia pulmonară* pune în evidență opacități, în special de tip p și q, rar ajungând la tipul r; opacitățile sunt mai net delimitate, mai „opace” decât cele din silicoză (deoarece opacitatea este datorită aglomerărilor de particule de fier), iar hilurile sunt de dimensiuni și opacitate normală.

*Diagnosticul de sideroză* se pune pe baza expunerii profesionale la oxid de fier, în prezența unei radiografii pulmonare cu modificări sugestive. Prezența unei reticulații difuze sau unei imagini reticulonodulare ocupând predominant regiunea perihilară sau 2/3 inferioare ale câmpurilor pulmonare, poate sugera diagnosticul, dacă anamneza profesională este pozitivă. Este însă necesară eliminarea a numeroase afecțiuni pulmonare care determină modificări radiologice de tip reticular sau reticular nodular, inclusiv a silicozei sau a hemosiderozei pulmonare a cardiacilor.

*Tratamentul siderozei* se face, în primul rând, prin stoparea expunerii respiratorii la oxizi de fier, boala nefiind evolutivă. Rezultate favorabile se pot obține și prin EDTA și D-penicilamină.

3. **Talcoza.** Este o pneumoconioză necolagenă sau mixtă produsă de inhalarea prelungită (apare după 20-30 ani de expunere) de particule de talc, un silicat hidratat de magneziu.

În formele avansate de boală, în plămâni se găsesc multipli micronoduli, cenușii, dispuși în câmpurile medii și inferioare. Examenul *microscopic* pune în evidență un grad de fibroză cu celule mari conținând particule de pulberi (corpi talcozici).

*Simptomatologia talcozei* este nespecifică, cu tuse, dispnee de efort, manifestările clinice care apar după instalarea modificărilor radiologice.

*Radiologic*, talcoza se prezintă cu modificări pulmonare reticulonodulare, dispuse în jumătatea inferioară a câmpurilor pulmonare; rareori nodulii confluează și evoluează către fibroză masivă progresivă. Pot apărea concomitent plăci calcificate pleurale.

*Diagnosticul* se formulează pe baza expunerii profesionale la talc, pe aspectul radiografic și pe identificarea de corpi talcozici în spută.

Evoluția talcozei pulmonare este lentă.

4. **Pneumoconioza prin metale dure** este provocată de inhalarea de particule de carbură de wolfram, carbură de titan și cobalt metalic.

*Simptomatologia respiratorie* este de tip iritativ și este însoțită și de leziuni tegumentare (eczeme, dermite). Radiografic se constată opacități nodulare în număr moderat, mai frecvente în câmpurile pulmonare medii, dar și în cele superioare.

Prognosticul este în general bun și în unele cazuri – fiind o pneumoconioză necolagenă – se produce regresia leziunilor după întreruperea expunerii. Pentru tratament se indică EDTA și hormoni corticoizi.

5. **Caolinoza** este o pneumoconioză provocată de inhalarea pulberilor de caolin, un amestec de alumino-silicați. Caolina este o argilă cu numeroase utilizări în construcții, ceramică, porțelan, material refractar, industria cauciucului.

Afecțiunea apare după o expunere îndelungată la caolin, cu simptome respiratorii de tip bronșic.

*Radiologic* se poate găsi inițial numai o accentuare a desenului pulmonar; tardiv se constată o nodulație, cu aspectul sugerând o „furtună de zăpadă”.

Evoluția bolii este lentă.

6. **Pneumoconioza prin mică** este necolagenă și se produce prin inhalarea de mică, un alumino-silicat hidratat, care are în compoziția sa cantități variabile de fier, magneziu, potasiu sau fluor.

Pulberea de mică determină la început simptome de bronșită iritativă, dar după mai mulți ani de expunere poate apărea o fibroză pulmonară, manifestă clinic.

*Imaginea radiologică* este cea a unei fibroze interstițiale difuze bilaterale.

Minerii care lucrează la extragerea de mică sunt expuși la pulberi mixte (cuarț, feldspat) care pot produce o silico-silicatoză sau o silicoză cu evoluție gravă.

7. **Baritoza (baritinoza)** este provocată de pulberile de baritină și este dată ca exemplu de pneumoconioză necolagenă. Ea apare în special la morarii de baritină.

La *examenul radiografic* apar opacități mici de tip „p, q, r”, foarte opace, bariul fiind radioopac.

Minerii din minele de baritină sunt expuși în special riscului de silicoză, deoarece baritina este însoțită de roci silicoase.

8. **Olivinoza** este o pneumoconioză necolagenă datorită inhalării de particule de olivină, un ortosilicat de magneziu și fier. Într-o primă fază, după 2-18 ani de expunere, apar manifestări nespecifice de bronșite și emfizem pulmonar.

*Examenul radiologic* pune în evidență o fibroză difuză interstițială însoțită de opacități cu contur regulat, mici de obicei sub 3 mm, situate în special în zonele mijlocii și inferioare, predominant în dreapta.

Evoluția este ușoară și după întreruperea expunerii leziunilor nu progresează.

9. **Pneumoconioza prin nefelină-apatită** este o pneumoconioză necolagenă datorită inhalării de particule de apatită (fosfat de calciu și fluor) și nefelină (alumino-silicat de sodiu și potasiu) care se găsesc împreună în roci. Această combinație se utilizează în industria chimică, pentru obținerea fosfatului, a acidului fosforic, la fabricarea superfosfatului și la obținerea aluminului.

*Imaginea radiografică* este asemănătoare cu a altor pneumoconioze necolagene, cu opacități mici, predominant de tip „p”.

Evoluția este lentă.

10. Lista pneumoconiozelor necolagene cuprinde și alte pneumoconioze, ca de exemplu **stanioza** (produsă prin inhalarea bioxidului de staniu), **anti-**

**minioza** (pulberi de antimoniu), **titanioza**, **vanadioza**, **zirconioza**. Ele sunt puțin deosebite clinic și radiologic de celelalte tipuri de pneumoconioze.

**Profilaxia pneumoconiozelor necolagene** se realizează prin măsuri tehnico-organizatorice, prin măsuri medicale și prin factori educativi.

*Măsurile tehnico-organizatorice* au drept scop reducerea concentrațiilor de pulberi la locurile de muncă, sub concentrațiile admise de standardele internaționale. Cu eficiență variabilă sunt: automatizarea proceselor tehnologice, perforajul umed, ventilația și aerajul minier corespunzător, măsurile de protecție individuală (echipamente speciale, măști împotriva prafului).

*Măsurile medicale* privesc în primul rând recunoașterea riscului de pneumoconioză necolagenă și controlul medical periodic. Sunt necesare: examen general (la 6-12 luni); radiografie pulmonară standard din 5 în 5 ani; explorare funcțională respiratorie la fiecare 2 ani.

*Informarea corectă și educația sanitară* a persoanelor expuse la risc sunt măsuri esențiale pentru profilaxia tuturor tipurilor de pneumoconioze.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

PARKES W.R. – Occupational Lung Disorders, 2-nd ed. Butlerworth, 1982.

ROM R. et al. – Consequences of chronic particulate exposure. În „The Lung” Crystal R.G. et al (Eds.) Raven Press, 1991.

\*\*\* – Guidelines for the use of international labour office clasification of Radiographs of pneumoconiosis. Occupational Safety and Health Sciences 22 (Revised 1980), Geneva, ILO, 1980.

\*\*\* – Occupational Medicina: State of Art Reviews. Ed. Beckett W.S. et al., Hanley and Belfus, 1992.



## CAPITOLUL XII

# SARCOIDOZA

Prof. Dr. I.P. STOICESCU

Generalități, Definiție .....	303	Explorări paraclinice .....	311
Epidemiologie .....	304	Diagnostic diferențial .....	315
Morfopatologie .....	305	Evoluție și prognostic .....	315
Etiologie .....	306	Tratament .....	315
Patogenie .....	306	Bibliografie selectivă .....	320
Aspecte clinice .....	308		

## GENERALITĂȚI, DEFINIȚIE

„Sarcoidoza este o boală granulomatoasă cu localizări multiple, de etiologie necunoscută, care afectează în special adultul tânăr și care prezintă frecvent adenopatie hilară bilaterală, infiltrate pulmonare, leziuni cutanate și oculare. Diagnosticul se pune când aspectele clinico-radiologice sunt susținute de evidențierea histologică a granulomului epitelioid necazeificat prezent în unul sau mai multe organe, sau de testul cutanat Kveim-Siltzbach pozitiv. Modificările imunologice sunt: depresia hipersensibilității celulare întârziate și stimularea celei umorale. Uneori poate evolua cu hipercalcemie și hiper-calciurie. Evoluția poate fi corelată cu modalitatea de debut; debutul acut cu eritem nodos evoluează frecvent către resorbție spontană, în schimb debutul insidios poate fi urmat de o evoluție progresivă către fibroză. Corticoizii amendează simptomele și suprimă inflamația și formarea granulomelor“.

Această definiție a fost emisă de a VII-a Conferință Internațională pentru Sarcoidoză (1976) și este unanim acceptată.

Sarcoidoza, boală de etiologie necunoscută, continuă și astăzi, după un secol de când Hutchinson a descris primul caz (1869), să rămână subiect de studiu și interpretare. Mult timp boala a fost cunoscută sub denumirea de Besnier-Boeck-Schauman, dar în anii '40 s-a acceptat denumirea de sarcoidoză.

Sarcoidoza a fost prezentată inițial ca o curiozitate dermatologică, dar ulterior s-a dovedit a fi o afecțiune multisistemică cu manifestări polimorfe.

Fiecare nouă descoperire semnalată de cercetători din diverse discipline medicale, a demonstrat în timp că afecțiunea nu respectă nici un organ sau sistem.

Imposibilitatea descoperirii factorului cauzal a lăsat practic deschisă calea cercetării în acest domeniu.

Interesul acordat studiului sarcoidozei se reflectă și în proliferarea investigațiilor menite să aducă elemente noi pentru susținerea diagnosticului: scintigrafia cu Galium-67, tomografia computerizată, determinarea angiotensin – convertazei serice (ACS), lizozimului și fibronectinei, studiul lichidului de lavaj bronhoalveolar și al subpopulațiilor limfocitare etc.

## EPIDEMIOLOGIE

Dificultatea stabilirii cu exactitate a incidenței și prevalenței rezidă în evoluția frecvent asimptomatică a bolii, apreciată a ajunge la un procent de aproximativ 30-40% din cazuri. Așa se explică, variația considerabilă a frecvenței sarcoidozei raportată în diferite părți ale globului.

Introducerea depistării radiofotografice de masă a permis, acolo unde se practică, să aducă date mai confidente și comparabile pe plan mondial. Există însă mari diferențe geografice în răspândirea bolii, care nu țin numai de utilizarea depistării radiofotografice de masă.

Raportul la cea de a 3-a Conferință Internațională de Sarcoidoză (1963) cuprinde o serie de date de prevalență obținute în urma unui studiu internațional bazat pe depistarea radiofotografică. În diferite zone geografice s-a descoperit o variabilitate considerabilă a prevalenței de la 0,04‰ în Spania, la 64‰ în Suedia. Țările scandinave dețin recordul cu o medie de 31,8‰, urmată de Marea Britanie cu 17,7‰, Australia și Noua Zeelandă cu 12,6‰, Asia 3,6‰ și America 3,4‰. Studii mai recente raportează valori mai ridicate ale incidenței între 10 și 40‰, în America de Nord și 19‰ în Europa.

Sunt semnalate, de asemenea, diferențe importante ale prevalenței la diverse grupe de populație. Astfel, sarcoidoza a fost găsită de aproximativ 16 ori mai frecventă la negri comparativ cu alte rase, printre soldații americani.

În România, pe raportări sporadice, se poate aprecia că prevalența se situează în jur de 4‰.

Sarcoidoza este întâlnită mai frecvent în mediul rural decât în cel urban. Bătrânii și copiii fac mai rar boala, vârsta cea mai afectată fiind între 20 și 40 ani, cu ușoară predominanță pentru sexul feminin.

O serie de observații sugerează intervenția unor factori genetici în expresia unor manifestări ale bolii. Astfel, antigenele majore de histocompatibilitate HLA-B<sub>8</sub>, CW<sub>7</sub> și DR<sub>3</sub> au fost asociate cu prezența eritemului nodos, cu determinările articulare și evoluția spontan favorabilă caracteristice sindromului Löfgren, pe când HLA-B<sub>13</sub> ar indica evoluția cronică persistentă. În sensul determinismului genetic se înscrie și semnalarea mai multor cazuri de sarcoidoză apărute la gemeni sau la mai mulți membri din aceeași familie.

## MORFOPATOLOGIE

Leziunea elementară în sarcoidoză este *granulomul epitelioid necazeificat* în structura căruia elementul definitoriu este aglomerarea de celule epitelioide (histiocite) printre care se găsesc celule gigante multinucleate (Langhans). Acestea din urmă apar în special în leziunile mai vechi.

La periferia granulomului se găsesc limfocite, iar în jurul granulomului și în interiorul lui se constată o rețea de reticulină.

În citoplasma celulelor epitelioide și gigante pot fi găsite incluziuni de diferite tipuri:

- corpi Schaumann - rotunzi sau ovali, formați din lamele bazofile concentrice, corpi conchoizi care conțin calciu și fier;
- corpi birefringenți cu conținut, de asemenea, în calciu și fier;
- corpi asteroizi - constituiți dintr-o masă centrală din care pornesc spiculi radiali.

Granuloamele nu prezintă în mod obișnuit necroză, dar când aceasta apare este minimă și de tip fibrinoid, nu cazeos.

Celula epitelioidă nu are decât slabe proprietăți fagocitare; în schimb are capacitatea secretorie considerabilă producând: fosfataze acide, catepsină,  $\beta$ -glicuronidază, collagenază, elastază, factori citolitici, lysozym și angiotensin-convertază.

Aspectele histopatologice la nivelul plămânului includ trei aspecte distincte: *alveolita*, *granulomul* și *fibroza*.

*Alveolita* se caracterizează prin infiltrația peretelui alveolar cu celule inflamatorii (neutrofile, eozinofile, bazofile, mastocite, limfocite B, macrofage și limfocite T), care apar și în spațiul alveolar. Macrofagele și limfocitele T sunt celulele predominante în sarcoidoză; ele pot fi puse în evidență prin studiul lichidului de lavaj bronhoalveolar (LBA).

Alveolita pare să fie leziunea inițială în plămân. Studii experimentale pe animal, privind diverse boli granulomatoase, au demonstrat acumulări de mononucleare în plămân înainte de formarea granuloamelor.

*Granulomul* se poate *resorbi* în totalitate fără a lăsa urme, poate *persista* ca atare perioade lungi sau poate evolua către *fibroză* obliterantă, fibrele de reticulină îngroșându-se și transformându-se în collagen. Factorii care influențează evoluția către fibroză nu sunt cunoscuți.

Granuloamele pot fi întâlnite, de asemenea, de-a lungul țesutului conjunctiv, invadând peretele bronșiolelor sau dezvoltând angeite granulomatoase. Fibroza peretelui alveolar poate apărea, de asemenea, târziu, în evoluția sarcoidozei. Ea este caracterizată prin acumularea de fibroblaști și matrice de collagen extracelular produs de aceste celule.

Granulomul epitelioid nu este specific pentru sarcoidoză, putând apărea în tuberculoză, lepră, sifilis, bruceloză, ciroză biliară primitivă, hipogamaglobulinemie, infecții fungice, berilioză etc. Reacții sarcoide locale se pot întâlni în jurul leziunilor carcinomatoase (ganglioni limfatici), în limfoame, în leziuni traumatice sau după agresiuni chimice. Acestea însă nu se însoțesc de depre-

sia hipersensibilității celulare, testul Kweim este negativ, angiotensin-convertaza are valori normale și nu apar determinări în alte organe.

## ETIOLOGIE

Etiologia sarcoidozei este necunoscută. Au fost incriminate o serie de antigene (infecțioase, organice sau anorganice) care ar juca rolul de triggeri în dezvoltarea granuloamelor sarcoidotice (polen de fân, berilium, infecții cu mycobacterii tipice și atipice, virusuri, fungi etc.).

În lipsa unor elemente de certitudine etiologică se incriminează tot mai frecvent existența unui teren sarcoidotic, conceput ca o anomalie imunologică care reacționează la contactul cu diverși alergeni prin dezvoltarea unor procese granulomatoase.

## PATOGENIE

În prezent prevalează concepția conform căreia sarcoidoza este o boală produsă printr-un mecanism imunologic complex.

Stimulul antigenic al activării este necunoscut, activarea mononuclearelor fiind identică și în alte granulomatoze al căror antigen este cunoscut.

Prezența complexelor imune în circulație în stadiile inițiale ale bolii susține ipoteza existenței acestui antigen.

Antigenul este preluat de monocite sau macrofage cu intenția de a-l distruge și a-l prezenta limfocitului T specific.

Macrofagele alveolare provenite de la bolnavul de sarcoidoză prezintă antigene de suprafață de tipul HLA-DR și HLA-DQ care interacționează cu limfocitele. Ele eliberează cronic interleukină<sub>1</sub> (IL<sub>1</sub>), mediator care inițiază activarea limfocitului.

Sub influența antigenului (necunoscut) limfocitele secretă „spontan” interleukina<sub>2</sub> (IL<sub>2</sub>). Limfocitele T pulmonare proliferază în contact cu IL<sub>2</sub> explicând în parte mecanismul prin care celulele T sunt numeric crescute în plămân la bolnavii cu sarcoidoză activă.

Creșterea numărului de limfocite în plămâni se explică și prin faptul că IL<sub>1</sub> eliberată de macrofage și IL<sub>2</sub> eliberată de limfocitele T funcționează ca factor chemotactic pentru limfocitele T circulante; în sângele periferic apare limfopenie.

Limfocitele activate nu produc numai IL<sub>2</sub>, ci și alte limfokine: factorul chemotactic monocitar (MCF), factorul inhibitor al migrării macrofagelor (MIF), factorul de activare macrofagică (MAF) și interferon care modulează formarea granulomului.

În sarcoidoza activă limfocitele T pulmonare secretă o cantitate mare de MCF, explicând aglomerarea monocitelor preferențial către plămân.

Prezența monocitelor și macrofagelor reprezintă o sursă suplimentară de mediatori care interacționează cu aceste celule pentru formarea granulomului (fig. 1).



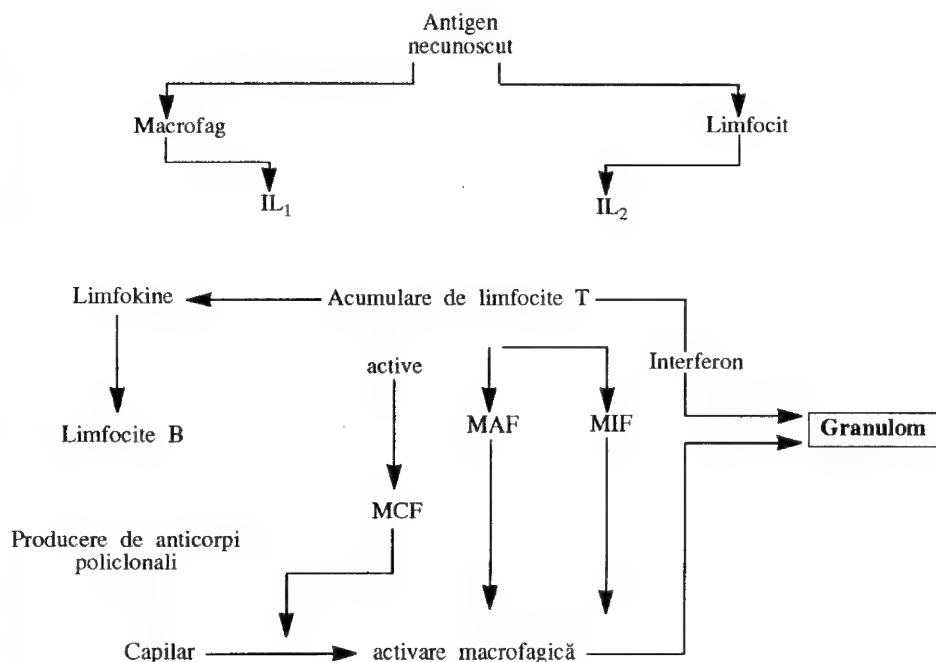


Fig. 1 - Formarea granulomului.

Majoritatea limfocitelor rezultate din LBA sunt T helper, raportul T helper/T supresor fiind de aproximativ 10/1.

Limfocitele activate produc limfokine care activează limfocitele B crescând producerea de imunoglobuline explicând în felul acesta hipergamaglobulinemia prezentă în sarcoidoza activă.

Eliberarea de către macrofagele activate a gama-interferonului, fibronectinei și a factorului de creștere a macrofagelor alveolare pentru fibroblaști (AMDGF) poate iniția prin recrutarea, fixarea și proliferarea fibroblaștilor, procesul de fibroză.

În plus,  $IL_1$ , și interferonul pot acționa, de asemenea, ca factori de creștere a fibroblaștilor - acești mediatori fiind eliberați continuu de macrofage alveolare și limfocite T la pacienții cu sarcoidoză activă (fig. 2).

În sângele periferic, în sarcoidoză se constată, de obicei, limfopenie, cu un procent scăzut de limfocite T helper, ceea ce ar putea explica depresia hipersensibilității de tip întârziat. Hiperproducția de IgG și IgA observate în cazurile de cronicizare a bolii se explică prin limfokinele eliberate de limfocitul T activat care acționează asupra limfocitelor B crescând producția de anticorpi.

Modularea procesului imun, în sarcoidoză se pare că este dependentă de balanța dintre limfocitele T helper și supresor, prezente la nivelul leziunii; limfocitele T helper amplifică, iar cele supresoare estompează procesele imunitare celulare.

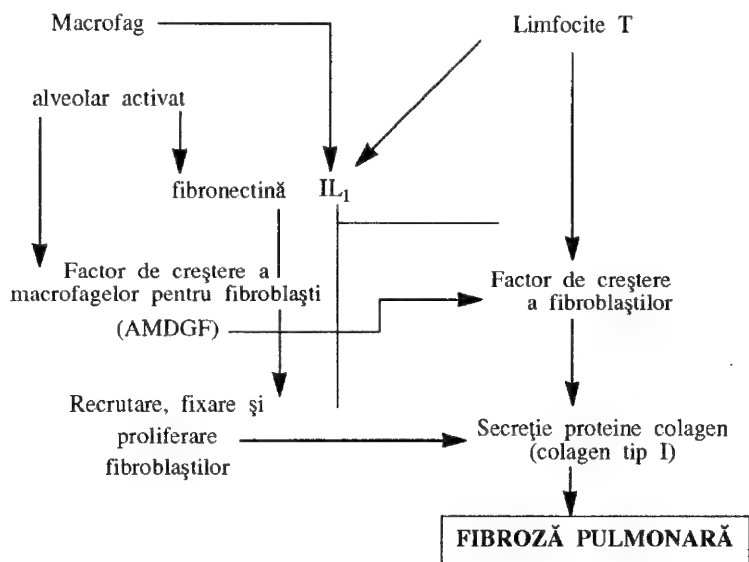


Fig. 2 - Procesul de fibroză în sarcoidoză.

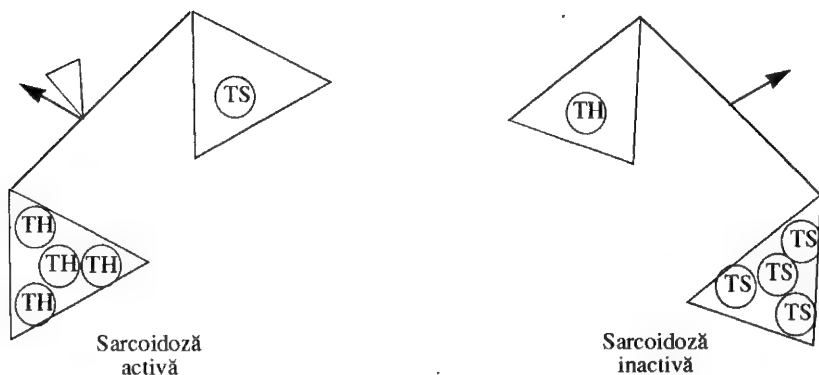


Fig. 3 - Variația limfocitelor T helper (TH) și supresor (FS) în plămân în funcție de activitatea sarcoidozei.

S-a constatat că în perioadele de activitate a bolii predomină limfocitele T helper, ele diminuând odată cu regresia procesului patologic, situația în care limfocitele T supresor devin dominante. Factorul care determină înclinarea acestei balanțe către T helper sau către T supresor nu este cunoscut.

## ASPECTE CLINICE

Sub aspectul manifestărilor clinice, pacienții cu sarcoidoză se pot împărți în trei categorii: 1) asimptomatici; 2) cu simptome generale și/sau 3) cu simptome de organ.

Se apreciază că aproximativ 50% din pacienți sunt asimptomatici la depistare; când simptomele sunt prezente, acestea sunt în general discretă, depinzând de organul afectat și de stadiul clinic al afecțiunii.

La aproximativ 40% din cazuri apar simptome generale de tipul faticabilității, asteniei, scăderii în greutate și febrei.

Rareori apar forme clinice severe, cu manifestări clinice patente și alterarea progresivă a stării generale; ele pot evolua cu dispnee (prin afectarea interstițială pulmonară), insuficiență cardio-respiratorie și/sau renală.

Determinările sarcoidozei sunt adesea extratoracice și aproape totdeauna toracice.

**Determinări extratoracice.** Determinările extratoracice evoluează în majoritatea cazurilor asimptomatic.

*Localizările oculare*, întâlnite la 20-30% din cazuri, pot produce manifestări care ajung la cecitate. Cea mai frecventă manifestare este *uveita* însoțită de lăcrimare, roșeață și fotofobie. Formele cronice de uveită pot evolua către glaucom, cataractă și chiar orbire.

Manifestările *neurologice* apar rar, până la 5% din cazuri și îmbracă adesea caracter de urgență; tabloul clinic poate fi de meningoencefalită, de proces înlocuitor de spațiu și, mai rar, de neuropatie periferică.

Afectarea *miocardului* produce o cardiomiopatie specifică, cu tulburări de conducere, aritmii, care uneori pot fi cauză de deces, în special când se asociază cu hipercalcemia. Disfuncția miocardică poate rezulta și din dezvoltarea fibrozei pulmonare interstițiale, difuze și severe, care induce uneori hipertensiune pulmonară și cord pulmonar cronic.

Sistemul *osos* poate fi, de asemenea, interesat într-un număr relativ mic de cazuri, manifestările constând în apariția unor formațiuni chistice în special la nivelul oaselor mici; constant se asociază leziuni cronice cutanate.

Manifestarea *cutanată* cea mai frecventă este *eritemul nodos*, însoțit de obicei de febră și poliartralgii. Prezența adenopatiei hilare este constantă în aceste situații (sindromul Löfgren).

Erimul nodos este apreciat ca o determinare nespecifică, întrucât examenul biptic pune în evidență leziuni de tip vasculitic. Unii autori au identificat însă și granuloame epitelioidice în leziuni de eritem nodos.

Granuloamele *cutanate* (sarcoidele) apar ca leziuni maculopapuloase ce se dezvoltă fie pe pielea indemnă, fie la nivelul unor cicatrice mai vechi post-traumatice, post-operatorii, post-vaccinale sau la locul unde s-au practicat injecții.

Aspectul de plăci albastrii-purpurii localizate la nivelul feței, degetelor și genunchilor, se identifică cu diagnosticul de *lupus pernio*, o altă formă de manifestare cutanată. Localizările cutanate sunt constant însoțite și de alte localizări.

*Ficatul* și *splina* sunt afectate destul de frecvent (50%-60% din cazuri), însă manifestările clinice sunt rare. Frecvența interesării acestor organe a fost stabilită prin identificarea granuloamelor la prelevările biopsice.

Sistemul *limfatic* periferic este invadat în aproximativ 15% din cazuri, ganglionii fiind relativ mobili, nedureroși, cu diametrul variabil, atingând uneori 3-4 cm. Cel mai frecvent este prins grupul scalenic din dreapta, epitrochlear, pre- și post-auricular, axilar etc.; adenopatiile generalizate sunt rare.

*Glandele endocrine* sunt afectate rar și preferențial.

Apariția diabetului insipid demonstrează invazia hipofizei anterioare. Hipercalcemia atribuită de unii autori invaziei glandelor paratiroidice pare să țină mai degrabă de „inexplicabila sensibilitate la acțiunea vitaminei D”.

*Rinichiul* poate fi afectat fie direct, prin constituirea de granuloame sarcoidotice, fie secundar – în contextul hipercalcemiei – prin depunerea de calciu în jurul tubilor renali.

Asocierea unor determinări organice definesc unele *sindroame* descrise în *sarcoidoză*:

- hipertrofia glandelor salivare (parotide) asociată cu uveită, febră și paralizia nervului facial poartă numele de *sindrom Heerford*;

- keratoconjunctivita uscată, hipo- sau anaciditatea gastrică, poliartrita cronică și eczema se încadrează în *sindromul Mikulicz*;

- eritemul nodos, febra, artralgiiile și adenopatia hilară bilaterală au fost descrise ca *sindrom Löfgren*. Acesta se întâlnește ca manifestare acută la debut a sarcoidozei în aproximativ 15% din cazuri.

În tabelul I este consemnată frecvența unor localizări în funcție de datele raportate în literatură.

TABELUL I

Frecvența relativă a unor localizări în sarcoidoză

Localizare	Frecvență (%)
Intratoracice	84-94
Ganglioni periferici	28-73
Ochi	15-21
„	9-32
„	21-45
„	3-28
„	6-10
Sistem nervos	4-5
Alte organe	5

**Determinări intratoracice.** Cea mai frecventă dintre localizările sarcoidozei este cea intratoracică (84-94% din cazuri), în special la ganglionii hilo-mediastinali și parenchimul pulmonar. Determinările cardiace sunt relativ rare, iar cele pleurale și esofagiene excepționale (în jur de 10%).

Evoluția asimptomatică a sarcoidozei toracice este un fenomen obișnuit (aproximativ 70% din cazuri), descoperirea afecțiunii făcându-se întâmplător. Proporția cea mai mare de pacienți asimptomatici este raportată la seriile depistate radiofotografic.

Anamneza insistentă la bolnavii asimptomatici depistați radiologic demonstrează însă prezența unor tulburări discrete, nereținute în mod special de bolnavi.

La 15-20% din cazuri boala are debut *acut* cu febră 39-40%, artralгии, eritem nodos și adenopatie hilară bilaterală.

*Debutul acut* al sarcoidozei este apreciat ca element de prognostic favorabil, întrucât proporția cea mai mare de cazuri cu regresie spontană, se întâlnește la această categorie de bolnavi. În practică, acestor bolnavi li se prescriu corticosteroizi, fără a ține seama de regresia spontană frecventă a leziunilor sarcoidotice.

*Debutul sarcoidozei* poate fi *insidios*, cu simptomatologie discretă, nespecifică: tuse rebelă neproductivă, dureri retrosternale, fatigabilitate.

Aparent paradoxal, debutul insidios întâlnit în special la bolnavii peste 30 de ani, indică în general o evoluție spre cronicizare a determinărilor sarcoidotice pulmonare și extrapulmonare.

*Examenul clinic.* Bolnavii cu sarcoidoză în stadiul I se caracterizează prin lipsa semnelor stetacustice pulmonare.

În stadiile II și III pot apărea raluri crepitante localizate sau distribuite pe ambele câmpuri pulmonare. În caz de fibroză interstițială aceste raluri sunt aspre, dispuse pe toată aria toracică, predominând bazal.

În rest, examenul clinic nu pune în evidență decât cel mult simptome datorate afectării simultane a altor organe.

## EXPLORĂRI PARACLINICE

**Modificările radiologice** reprezintă elementul principal de la care pleacă diagnosticul de sarcoidoză pentru majoritatea bolnavilor.

*Adenopatia hilară bilaterală*, simetrică, policiclică cu prinderea frecventă a ganglionului paratraheal, este imaginea clasică radiologică de sarcoidoză ganglio-mediastinală.

În afară de aspectul clasic, pot apărea și alte modificări radiologice (infiltrate, miliară, noduli, desen reticular etc.) care creează dificultăți remarcabile de diagnostic.

Convențional, se admite că din punct de vedere radiologic *sarcoidoza poate fi stadializată* după cum urmează:

- stadiul 0 – imagine toracică normală;
- stadiul I – adenopatie hilară bilaterală, cu sau fără adenopatie mediastinală sau/și paratraheală;
- stadiul II – adenopatie hilară bilaterală asociată cu infiltrate pulmonare;
- stadiul III – infiltrate pulmonare fără adenopatie.

Stadializarea radiologică nu corespunde întotdeauna cu tendința evolutivă a bolii, motiv pentru care în ultimul timp se propune o stadializare care ține cont și de reversibilitatea sau ireversibilitatea alterărilor funcționale ventilatorii.

În practică sarcoidozele aparținând stadiilor I și II sunt cel mai frecvent întâlnite (75% din cazuri).

*Adenopatia sarcoidotică* are câteva caractere care ajută la definirea diagnosticului: este simetrică; are conturul bine delimitat, policiclic; se însoțește frecvent de afectarea ganglionului paratraheal; coexistă cu modificări endoscopice discrete; regresează adesea spontan în câteva luni; după evoluții mai lungi apar calcificări ganglionare asemănătoare silicozei.

*Infiltratele* sunt de obicei difuze și coexistă cu un desen reticulonodular asociat.

*Aspectele de miliară pură sau noduli solitari* sunt mai rar întâlnite ca, de altfel, și aspectele de *condensare de tip pneumonic*.

Foarte rar apar și *imagini cavitare* a căror prezență indică mai degrabă o altă afecțiune.

În stadiile avansate ale sarcoidozei *fibroza pulmonară* este elementul dominant, cu opacități lineare difuze asociate cu procese de retracție și eventual cu apariția de formațiuni chistice sau bule (plămân „în fagure”).

**Testele funcționale pulmonare.** Modificările funcției pulmonare nu sunt specifice sarcoidozei, ele fiind consecința determinărilor ganglionare și/sau parenchimatose corespunzătoare diverselor stadii ale bolii.

În general, există o lipsă de corelare între aspectul radiologic pulmonar și cel funcțional. Astfel, pacienții cu imagini radiologice normale pot prezenta anomalii funcționale semnificative, iar modificări radiologice importante pot fi asociate cu teste funcționale aproape normale.

Printre anomaliiile funcționale pulmonare, din sarcoidoză, mai importante sunt:

1. *Alterarea factorului de transfer* prin membrana alveolo-capilară, element care apreciază foarte bine tendința evolutivă a leziunilor sarcoidotice.
2. *Creșterea rigidității pulmonare* cu alterarea volumelor pulmonare statice, rezultat al determinărilor interstițiale.
3. *Un sindrom obstructiv periferic*, în special la bolnavii din stadiile II și III, atribuit granuloamelor endobronșice sau în imediata apropiere a conductelor aerifere.

Testele funcționale ventilatorii în dinamică reprezintă, de cele mai multe ori, elementul esențial în decizia terapeutică și stabilirea tendinței evolutive a bolii.

**Examenul bronhoscopic.** Examenul bronhoscopic surprinde cel mai frecvent prin lipsa sau discreția manifestărilor endoscopice față de amploarea anomaliiilor radiologice. Masele ganglionare sarcoidotice, evidențiate radiologic, se caracterizează prin faptul că se mulează în jurul bronhiilor, examenul endoscopic evidențiind fenomene compresive discrete în comparație cu dimensiunea acestora. La nivelul mucoasei bronșice pot apărea granulații sidefii, ectazii capilare, rareori bronșită brună sau fenomene infiltrative. *Biopsiile de mucoasă bronșică* fie din zonele în care există modificări, fie din pintenele de bifurcare, pun adesea în evidență leziuni (noduli) sarcoidotici – elementul

principal de confirmare histologică. În 50% din cazuri biopsia de mucoasă bronșică poate fi pozitivă, chiar dacă aceasta este aparent normală. Prelevarea biopsică prin puncție ganglionară sau parenchimatoasă transbronșică prin bronhoscop poate avea un randament diagnostic remarcabil ajungând până la 90% confirmări.

**Lavajul bronho-alveolar** reprezintă o achiziție importantă pentru diagnosticul de activitate al sarcoidozei.

1. *Studiile citologice și enzimatic*e efectuate din lichidul de lavaj arată frecvent creșterea numărului limfocitelor T pulmonare, care ajung până la 36% față de 10% la normali, în special CD<sub>4</sub>, iar raportul CD<sub>4</sub> / CD<sub>8</sub> crește de la 1,8/1 la normal, la 10/1. În contrast, în sângele periferic cresc în special limfocitele CD<sub>8</sub>.

2. *Valorile crescute ale limfocitelor CD<sub>4</sub>* în lichidul de lavaj au fost interpretate ca un indicator predictiv al răspunsului favorabil la corticoterapie.

3. *Angiotensin-convertaza* poate avea valori crescute în lichidul de lavaj; valori crescute sugerează activitatea sarcoidozei.

**Scintigrafia pulmonară cu Galium<sup>67</sup>** este utilă în diagnosticul sarcoidozei; ea stabilește evolutivitatea și extinderea leziunilor, datorită capacității Ga<sup>67</sup> de a se fixa la nivelul granuloamelor active.

**Scintigrama de ventilație cu Technetium** poate depista tulburări legate de alterarea integrității membranei alveolo-capilare.

**Examenul hematologic** este frecvent normal; el poate evidenția limfopenie periferică și semne de hipersplenism.

**Proteinele sanguine** arată un nivel crescut al gamaglobulinelor policlonale nespecifice, albuminele fiind scăzute.

**Angiotensin-convertaza serică (ACS).** Nivelurile crescute de ACS sunt interpretate ca provenind din activitatea celulelor epitelioide ale granuloamelor sarcoidotice semnificând existența leziunilor active.

Creșterea valorilor ACS are o specificitate medie pentru sarcoidoză, întâlnindu-se în unele pneumoconioze și în alte multiple afecțiuni (lepra, amiloidoza, mielomul multiplu, limfom, hipertiroidism, diabet zaharat cu retinopatie). Totuși, nivelele ACS, într-un context clinic sugestiv, sunt utile pentru diagnosticul, stabilirea activității și a conduitei terapeutice în sarcoidoză.

Se apreciază că nivelul ACS crește înainte ca modificările radiologice să apară, fiind, din acest punct de vedere, un indicator util de urmărire a evoluției sarcoidozei.

**Hipercalcemia cu hipercalcieurie** au o semnificație diagnostică minoră, apărând la cel mult 15-20% din cazuri; ea s-ar datora secreției ectopice crescute de vitamină D<sub>3</sub>, la nivelul macrofagelor.

Creșteri ale nivelurilor **neopterinei** și **fibronektinei** sunt apreciate astăzi ca argumente ale activității sarcoidozei.

**Reacția la tuberculină.** Deprimarea hipersensibilității de tip întârziat indusă de sarcoidoză explică frecvența mare a reacțiilor negative la tuberculină constatată la bolnavi. Proporția non-reactorilor la tuberculină variază în limite foarte largi, fiind dependentă, în bună parte, de nivelul răspândirii in-

fecției tuberculoase. În medie, non-reactorii la tuberculină dintre bolnavii de sarcoidoză reprezintă aproximativ 65%.

**Testul Kweim** se efectuează prin injectarea intradermică a 0,1-0,2 ml de suspensie de țesut sarcoid uman și examinarea histologică după 4-6 săptămâni a teritoriului în care s-a făcut inocularea. Testul are o specificitate remarcabilă în cazul în care se constată prezența granulomului în prelevatul biopsic. Dificultățile obținerii unui preparat adecvat pentru realizarea testului și timpul foarte lung pentru obținerea rezultatului explică preferințele pentru alte metode de diagnostic mai rapide.

**Biopsia.** Diagnosticul morfologic prin evidențierea granulomului sarcoidotic este esențială în diagnosticul sarcoidozei. Răspândirea practic ubicuitară a leziunilor sarcoidotice în organe și țesuturi permite evidențierea granulomului prin biopsierea a numeroase teritorii.

Randamentul biopsiilor pentru diagnosticul morfologic al sarcoidozei diferă însă în funcție de locul prelevării (tabelul II).

TABELUL II

Procentajul rezultatelor pozitive pe zone de biopsie

<i>Prelevări</i>	<i>% pozitivi</i>
<i>a) Prelevări foarte accesibile:</i>	100
– ganglioni limfatici epitrohleeni	100
– glandă paratiroidă hipertrofiată	100
– leziuni ale mucoasei nazale	100
– noduli subcutanați	90
– leziuni cutanate	90
– ganglioni prescalenici palpabili	90
– ganglioni inghinali	80
– ganglioni axilari	80
– amigdale hipertrofiate	80
– mucoasă bronșică modificată	75
– leziuni conjunctivale	
<i>b) Prelevări mai puțin accesibile:</i>	
– ganglioni mediastinali	100
– plămân – biopsie chirurgicală	100
– biopsie transbronșică	80
– ficat	80
– grăsime prescalenică (biopsie Daniels)	40-75
– mucoasă bronșică nemodificată	40-50

*În concluzie*, diagnosticul de sarcoidoză este rezultatul unui ansamblu de date, din care evoluția, cu sau fără tratament, joacă un rol deosebit. Sunt de luat în considerație următoarele elemente importante pentru diagnosticul pozitiv:

- radiologic – adenopatie hilară bilaterală;
- simptomatologie discretă sau absentă;
- determinări extratoracice variate;
- IDR la PPD negativă;



- prezența granulomului epitelioid necazeificat la examenul biopsic;
- test Kveim pozitiv;
- observația îndelungată pentru excluderea altor afecțiuni.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Problema eliminării altor afecțiuni cu manifestări asemănătoare sarcoidozei diferă în funcție de stadiul afecțiunii.

În tabelele III și IV sunt înscrise principalele elemente de diagnostic diferențial ale sarcoidozei în diversele stadii evolutive.

Reacțiile sarcoide (evidențiate în prelevatele biopsice) întâlnite în unele afecțiuni, ca de ex. alveolite alergice, diseminări limfatice în cadrul unor procese maligne, după radioterapie etc., se diferențiază de sarcoidoză prin faptul că sunt localizate, angiotensin-convertaza este normală, IDR la tuberculină mai frecvent pozitivă, aspectul radiologic este normal sau sugestiv pentru altă afecțiune și testul Kveim negativ.

## EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Sarcoidoza care debutează acut are cele mai multe șanse de a regresa spontan, fără tratament.

Adenopatia hilară bilaterală – apreciată ca stadiu inițial al sarcoidozei endotoracice – se poate resorbi spontan în 50% din cazuri în primul an.

Uneori resorbția ganglionară coincide cu apariția determinărilor parenchimatoase. Aceasta atrage atenția asupra necesității intensificării investigațiilor în momentul în care adenopatia diminuează pentru a sesiza eventualele determinări parenchimatoase pulmonare, care au o semnificație prognostică mai proastă.

Sarcidozele descoperite în stadiul II (cu determinare parenchimatoasă), netratate, pot evolua către resorbția spontană, dar într-un procent mult mai mic decât cele din stadiul I, progresia către fibroză interstițială fiind mult mai frecventă.

Sarcidozele descoperite în stadiul III au o componentă fibroasă ireversibilă, putând fi însă surprinse, într-o fază evolutivă.

În general, sarcidozele care debutează insidios și cele care în momentul depistării prezintă și determinări extratoracice, evoluează mai frecvent cronic.

Prognosticul, în general favorabil pentru majoritatea sarcidozelor din stadiul I, devine rezervat pentru cele din stadiile II și III, datorită evoluției cronice către fibroză.

## TRATAMENT

Tratamentul sarcoidozei are drept obiective combaterea reacției inflamatorii și granulomatoase, prevenirea dezvoltării fibrozei și suprimarea simptomatologiei.

TABELUL III

## Elemente de diagnostic al sarcoidozel în stadiile II și III

<i>Elemente de diferențiere</i>	<i>Sarcoidoză</i>	<i>TBC</i>	<i>Linfom malign</i>	<i>Leucemie</i>	<i>Metastaze neoplazice</i>	<i>Silicoză</i>	<i>Dilatații anevrismale de arteră pulmonară</i>
Radiologic	Adenopatie hilară bilaterală	Adenopatie hilară frecvent unilaterală	Adenopatie hilară frecvent unilaterală	Adenopatie hilară frecvent uni- sau bilateră	Adenopatie hilară frecvent uni- sau bilateră	Adenopatie hilară bilaterală + desen reticulo-nodular pulmonar	Opacități bilare pulsatile
Clinic	Frecvent asimptomatic	Tuse, febră, expectorație	Astenie, inapetență	Astenie, inapetență	Astenie, inapetență	Dispnee	Asimptomatic
IDR la tuberculină Bronhologic	Frecvent negativă Modificări discrete	Frecvent hiperergic Infamatie, infiltrație, fistule	Frecvent negativă Infiltrație, compresie, rigiditate bronșică posibile	Modificări discrete posibile	Negativă Infiltrații, stenoze, formațiuni burjonnante	Frecvent pozitivă Modificări inconstante	Nemodificată
Hematologic	Adesea normal (limfopenie?)	Linfocitoză	Celule specifice Modificări în măduvă hematopoietică	Ex. citologic specific	Anemie	Necaracteristic	Compresie pulsatilă
Ex. spută (aspirat bronșic)	Linfocitoză rap Th/Ts	Prezența BK	Necaracteristic	Necaracteristic		BK + în silicotuberculoză	Necaracteristic
Angiotensin convertază	Frecvent crescută	Normală sau scăzută	Normală sau scăzută	Normală sau scăzută			Dilatații normale
Histopatologie	Granulom epitelioid necazeificat	Foliculi tbc cazeificați	Celule Reed-Sternberg și granulom inflamator cu limfocite, histiocite, granulocite epirelioid	Infiltrație limfocitară sau granulocitară	Sezută. Structuri neoplazice	Uneori crescută. Reacție granulomatoasă fibroasă	Normală Angiopneumografie concludentă.

Elemente de diagnostic al sarcoidozei în stadiile II și III

Elemente de diferențiere	Sarcoidoză	TBC	Alveolită alergică	Fibroză difuză idiopatică	Pneumoconioze
Radiologic	Desen reticulo-nodular simetric cu sau fără adenopatie. Uneori infiltrate sau procese de condensare	Aspect de miliară	Desen reticulo-nodular	Desen reticular sau reticulo-nodular	Desen reticulo-nodular
Clinic	Asimptomatic sau dispnee	– Uneori asimptomatic (miliară rece) – context epidemiologic	Zgomotos (dispnee, tuse) expunere	Dispnee de efort	Dispnee
Lavajul bronho-alveolar	– Predominanță de limfocite – Th/Ts	– Predominanță granulocite – Eventual bK+	– Predominanță limfocite – Th/Ts scăzut	Granulocite neutrofile crescute	Granulocite neutrofile
IDR tuberculină	Frecvent negativă	Frecvent pozitivă	Normal	Normal	Normal
ACS	ACS în sânge crescută	Normală sau scăzută	Normală sau scăzută	Normală sau scăzută	Normală sau crescută
Biopsie pulmonară	Granulom epitelioid	Foliculi tuberculoși	Infiltrație limfo-plasmocitară; Exsudat intraalveolar cu neutrofile și eventual eozinofile.	Infiltrarea peretelui alveolar cu limfoplasmocite	Fibroză și acumulare de pulberi
Alte examene	Biopsie pulmonară evocatoare	BK + spută Biopsie pulmonară evocatoare	Teste imunologice pozitive Precipitine prezente	Absența expunerilor Biopsia pulmonară fără elemente caracteristice altor afecțiuni	Expunere profesională

În absența unui tratament etiologic, obiectele enunțate pot fi realizate cu ajutorul *medicației imunosupresoare și antiinflamatoare*, în care *corticoterapia* deține locul principal.

Întrucât o proporție însemnată de cazuri evoluează spontan către regresie și vindecare, este dificil să se stabilească momentul optim pentru începerea sau stoparea tratamentului corticosteroid.

Sarcoidozele vindecate spontan recidivează mai rar, iar corticoterapia odată începută, trebuie continuată pe o perioadă lungă, întrucât întreruperile premature ale tratamentului sunt urmate frecvent de recidive.

În practică, opțiunile privind instituirea tratamentului cortizonic variază de la administrarea nediscriminativă a corticoterapiei, datorită lipsei unor criterii certe de prognozare a evoluției, până la expectativă pe o perioadă de 5-6 luni, timp în care se urmărește tendința evolutivă a afecțiunii. În felul acesta pot fi selecționate cazurile care necesită instituirea tratamentului, evitându-se administrarea inutilă a corticoizilor la pacienții care evoluează spontan favorabil.

*Indicațiile corticoterapiei* în sarcoidoză trebuie să fie diferențiate. În afara unor indicații absolute se preferă abstenția terapeutică, cu urmărirea radio-clinică și funcțională pentru depistarea cazurilor care nu au tendință la rezoluție spontană și care necesită instituirea tratamentului.

Ca *indicații absolute* de corticoterapie sunt considerate cazurile cu determinări oculare, nervoase, miocardice sau cele cu potențial marcat de activitate. În această categorie intră uveitele, iridociclitele, leptomeningitele, miocarditele cu tulburări de ritm, sarcoidel cutanate, hipercalcemia și hipercalcemia persistentă, splenomegalia cu fenomene de hipersplenism, precum și sarcoidozel endotoracice cu invazia progresivă a parenchimului pulmonar și a altor organe.

De asemenea, afectarea parenchimatooasă pulmonară evidențiată radiologic impune instituirea tratamentului cortizonic. Totuși, alterările pulmonare funcționale care atestă, indirect, determinări parenchimatooase, în lipsa modificărilor radiologice, trebuie să constituie un proces de analiză privind utilitatea corticoterapiei.

Pentru sarcoidozel din stadiul III, în care fibroza este deja constituită, tratamentul cortizonic se instituie pentru prevenirea evoluției în continuare a fibrozei, existând frecvent elementele active de întreținere a procesului patologic.

În cadrul *indicațiilor relative* se înscriu determinările parenchimatooase aparținând stadiului II, însoțite sau nu de adenopatie bi-hilară, întrucât o bună parte a acestora pot evolua către rezoluție spontană. Când aceste determinări sunt însoțite de alterări ale parametrilor funcționali ventilatori instituirea corticoterapiei devine obligatorie. Dacă modificările funcționale sunt minime și leziunile sunt limitate, tratamentul poate fi amânat 6-12 luni sau mai mult, existând posibilitatea ca ele să se resoarbă sau să rămână indefinit în același stadiu.

*Abstenția terapeutică* este recomandată în special în cazul debutului acut cu sindrom Löfgren, întrucât febra și artralgiile sunt ușor influențate de medicația antiinflamatorie nesteroidiană, iar resorbția spontană a adenopatiei este de obicei o regulă.

*Doza de corticoizi* recomandată este de 30-40 mg/zi, echivalent în prednison, timp de aproximativ 1-2 luni, după care scăderea medicamentului se face treptat, rămânând la o doză de 10-15 mg/zi, care se menține 6-18 luni. Este bine ca doza să se păstreze până când se constată radiologic o netă diminuare a proceselor patologice. Ulterior, dozele se scad progresiv, astfel încât, după aproximativ 3 luni să se ajungă la doza de întreținere de 10-15 mg/zi. Această schemă este recomandată în cursul administrării zilnice.

În ultimul timp, în ideea evitării dezvoltării fenomenelor adverse ale corticoterapiei, se preconizează *administrarea intermitentă*, chiar dacă bolnavii cu sarcoidoză fac mai rar, se pare, fenomene adverse secundare corticoterapiei față de alte categorii de bolnavi. Administrarea intermitentă la 2 zile presupune și adaptarea dozelor, propunându-se în acest sens dublarea dozei în zilele de administrare. În practică se administrează inițial 50-60 mg la 2 zile, și apoi dozele se scad progresiv până la o doză de menținere de 20-25 mg în zilele alternative.

În stadiul experimental se găsește *corticoterapia inhalatorie* cu doze mari - 1500-2 000  $\mu$ g/zi; ea reprezintă în sarcoidoză o perspectivă terapeutică interesantă, rezultatele obținute până în prezent în alveolitele alergice nu sunt însă încurajatoare. Utilizarea corticotrofinelor de tip ACTH sau Synactene, Cortrosyn (tetracosactide sintetice) trebuie rezervată unor situații speciale, în care nu pot fi administrate cortizonicele pe cale orală.

Cortizonicele de depozit, ca și tetracosactidele, prezintă dezavantajul imposibilității efectuării unui tratament cu doze cunoscute de corticoizi. În primul caz nu se poate preciza momentul în care depozitul de corticoid se epuizează, iar în al doilea nu se poate stabili capacitatea funcțională a suprarenalei.

*Folosirea antimalaricelor* (clorochină sau hidroxi-clorochină), a *citostaticelor* (clorambucil, methotrexat) sau a *antiinflamatoarelor nesteroidiene* (oxifenilbutazonă) trebuie de asemenea rezervată situațiilor speciale, în care corticoterapia nu poate fi administrată sau s-a dovedit inefficientă. S-au încercat în ultimii ani o serie de alți agenți terapeutici cu rezultate îndoielnice. Dintre aceștia, utilizarea pentoxifilinei 1 g/zi timp îndelungat, se pare că ar avea efecte favorabile la unii bolnavi neinfluențați de corticoterapie.

*Asocierea hidrazidei* la corticoterapie, cu scop chimioprofilactic, constituie o măsură terapeutică suplimentară inutilă. Unii o recomandă numai la bolnavii de sarcoidoză care prezintă IDR pozitivă la tuberculină.

Rezultatele tratamentului sunt foarte bune în stadiul I, dar și în celelalte stadii se pot obține rezultate favorabile în aproximativ 70-90% din cazuri.

Recidivele sunt rare după un tratament corect, variind între 18% și 40%.

**BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

CLARKE D. et al. – Pathogenesis of sarcoidosis, *Chest*, 1996, 89, 174.

DANIELE R.B. et al. – Pathogenesis of sarcoidosis, *Sarcoidosis*, 1994, 11, 174.

FANBURG B.L. – Sarcoidosis În „Cecil Textbook of Medicine“, Wynegaarden J.B. et al. (Eds), 19-th Edition, Saunders, 1992.

GIRGIS R.E. et al. – Cytokines in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with active pulmonary sarcoidosis, *Am.J.Respir.Crit. Care Med.*, 1995, 152, 71.

SHARMA O.P. – Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids, *Am.J.Respir.Dis.*, 1993, 147, 1 598.

VERSTRAETEN A. et al. – Predictive value bronchoalveolar lavage in pulmonary sarcoidosis, *Chest*, 1990, 95, 560.

\*\*\* – Consensus Conference Sarcoidosis, *Sarcoidosis*, 1994, 11, 90.

## CAPITOLUL XIII

# MANIFESTĂRILE PULMONARE ÎN COLAGENOZE ȘI VASCULITE

Prof. Dr. L. GHERASIM, Dr. ANA-MARIA VLĂDĂREANU

Poliartrita reumatoidă .....	322	Sindromul Sjögren .....	331
Lupusul eritematos sistemic .....	325	Vasculite sistemice .....	333
Scleroza sistemică (sclerodermia) .....	328	Bibliografie selectivă .....	338
Polimiozita și dermatomiozita .....	330		

Bolile câștigate ale țesutului conjunctiv, ca și vasculitele se asociază, relativ frecvent, cu determinări pulmonare sau pleurale. O parte din aceste determinări au numai o expresie histologică sau funcțională, dar o proporție semnificativă se însoțesc de manifestări clinice variate.

Tipurile de manifestări pleuropulmonare în bolile collagen-vasculare, sunt extrem de diverse; o parte din ele sunt relativ specifice, dar multe sunt nespecifice, rezultând din agresiuni microbiene sau prin factori iatrogeni. Clasificarea acestor determinări este în parte arbitrară și depinde în mod esențial de tipul histologic al leziunilor. În tabelul I sunt sintetizate principalele manifestări respiratorii în bolile reumatologice.

TABELUL I

### Principalele manifestări respiratorii în boli reumatologice

Poliartrita reumatoidă	Pleurită și revărsat pleural
	Pneumonită interstițială și fibroză
	Pneumonită interstițială limfocitară
	Bronșiolita obliterantă
	Noduli reumatoizi
Lupus eritematos sistemic	Sindrom Caplan
	Obstrucție cricoaritenoidă
	Pleurită și revărsat pleural
	Pneumonită acută lupică
	Pneumonită interstițială limfocitică
	Hemoragie alveolară pulmonară
	Disfuncție diafragmatică
	Infecții respiratorii (recurente)
	Tromboembolism pulmonar
	Sindrom anticorpi antifosfolipid

---

Scleroza sistemică	Fibroză interstițială pulmonară Hipertensiune pulmonară Pneumonie de aspirație Bronșiolită obliterantă Insuficiență ventilatorie
Polimiozita/dermatomiozita	Pneumonită interstițială și fibroză Hipoventilație
Sindrom Sjögren	Pneumonită interstițială nespecifică Pneumonită interstițială limfocitică Xerotrahee Limfom Pseudolinfom

---

### POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Poliartrita reumatoidă (PR), boală sistemică inflamatorie cronică, produsă foarte probabil prin mecanism imun, are numeroase manifestări extraarticulare, printre care și pleuropulmonare. Manifestările pleuropulmonare s-ar întâlni la 2% până la 45% din pacienți, prevalența afectărilor depinzând de acuratețea explorărilor radiologice și de studiul capacității de difuziune a CO.

Deși PR este mai frecventă la femei, complicațiile respiratorii sunt mai frecvente la bărbați. De asemenea, complicațiile pleuropulmonare apar de obicei în cursul unei PR vechi, active, dar rareori pot preceda manifestările articulare specifice.

Principalele manifestări respiratorii ale PR sunt: 1) plămânul reumatoid (sau alveolita fibrozantă); 2) nodulii reumatoizi; 3) pleurezia; 4) bronșiolita obliterantă. Sunt posibile mult mai rar și alte afectări respiratorii asociate PR, dar o parte din acestea sunt boli coincidente sau complicații infecțioase sau neinfecțioase pulmonare, corelate cu starea generală a bolnavului și tipul de tratament folosit.

1. **Plămânul reumatoid**, denumit și pneumonită interstițială și fibroză, este în fond o formă de alveolită fibrozantă (AF) asociată PR. Are o incidență de aprox. 11,3% în PR, dar aceste date probabil subestimează afectarea pulmonară descoperită la explorările funcționale speciale. În majoritatea cazurilor fibroza interstițială difuză (FID) pulmonară și PR se dezvoltă împreună în câțiva ani, dar boala articulară poate să precedă manifestările pulmonare cu 3-5 ani. Foarte rar plămânul este afectat primul, cu un interval în câțiva ani până la constituirea manifestărilor articulare. În această situație, de obicei se formulează inițial diagnosticul de FID idiopatică, mai ales că fibroza idiopatică se poate însoți de prezența factorilor reumatoizi (FR) și factorului anti-nuclear (FAN).

Tipul și distribuția afectării articulare la bolnavii cu sau fără manifestări pulmonare de AF sunt similare. Dintre manifestările extraarticulare ale PR, nodulii subcutanați par mai frecvenți în AF.

*Manifestările clinice* ale AF din PR sunt similare cu cele întâlnite în formele idiopatice de FID. Bolnavii au dispnee de efort (uneori greu de



semnalat din cauza bolii articulare invalidante), uneori tuse. Examenul fizic este sărac, evidențiind frecvent hipocratism digital și crepitații pulmonare difuze, predominant bazal. Hipocratismul digital se întâlnește până la 70% din bolnavi.

*Examenul radiologic pulmonar* arată modificări similare cu FID idiopatică, dar manifestările clinice pulmonare nu se corelează totdeauna cu aspectele radiologice. Modificările radiologice sunt dependente de tipul și localizarea modificărilor histologice, care pot varia de la acut-subacut, la modificări fibroase destructive. Aspectele radiologice cele mai întâlnite sunt: densități fine reticulare sau infiltrat reticular difuz; micronoduli bilaterali izolați sau aspect reticulonodular; fibroză pulmonară „în fagure de miere”, cu structura pulmonară înlocuită de microchisturi, cu pereți fibroși. Modificările pulmonare pot fi mai bine studiate prin TC, care poate detecta boala interstițială subclinică până la 50% din bolnavi. Scintigrafia pulmonară cu Galiu 67(Ga-67), izotop captat de celulele inflamatorii pulmonare, poate indica afectarea pulmonară precoce.

*Lavaajul bronhoalveolar diagnostic* arată anomalii similare cu cele întâlnite în FID idiopatică (creșterea neutrofililor și a limfocitelor).

*Explorarea funcțională respiratorie* arată, de asemenea, modificări similare cu cele întâlnite în FID idiopatică. Capacitatea vitală, volumele pulmonare statice, complianța pulmonară și factorul de transfer (DLCO) sunt scăzute. În stadii mai avansate  $\text{PaO}_2$  poate scădea, dar hiperpneea menține  $\text{PaCO}_2$  în limite normale sau chiar scăzute. Modificările funcționale sunt tipice de tip restrictiv, fără evidența obstrucției căilor aeriene.

*Modificările histologice*, asemănătoare cu cele din AF idiopatică, pot fi acute sau cronice. În faza acută se găsesc infiltrate cu limfocite și plasmocite în spațiile alveolare și aspecte tipice de pneumonie interstițială. În timp, celulele inflamatorii se reduc, apare fibroza interstițială, care conduce la distrugerea progresivă a pereților alveolari și la constituirea unor leziuni „în fagure”. Un grad de vasculită pulmonară și hipertensiune pulmonară poate însoți modificările de AF din PR, ambele modificări având o patogenie comună imună. Recent, au fost descrise 5 aspecte histologice în plămânul reumatoid cu leziuni active: noduli reumatoizi, pneumonită interstițială nespecifică, bronșiolită obliterantă, hiperplazie limfoidă și infiltrate celulare interstițiale.

Modificările histologice pulmonare din PR pot fi prezente la bolnavi asimptomatici respiratori și cu examen radiologic pulmonar aparent normal.

*Evoluția AF* este severă, mortalitatea la 5 ani fiind de aprox. 50%. Rata de supraviețuire este similară cu cea din AF idiopatică.

Gravitatea evoluției este dependentă de insuficiența respiratorie, precum și de infecțiile pulmonare, care se grefează mai frecvent pe fibroza pulmonară, mai ales în condițiile tratamentului imunosupresiv.

*Tratamentul AF* din PR impune administrarea de corticosteroizi (prednison 1 mg/kg/zi), pentru o perioadă de 4 săptămâni, apoi reducerea progresivă a dozelor la aprox. 15-20 mg prednison, în administrare la 2 zile. Efi-

ciența terapiei trebuie apreciată pe criterii clinico-radiologice și prin explorare funcțională respiratorie; determinările pulmonare se pot stabiliza, dar excepțional pot regresa. În absența unui răspuns favorabil se poate încerca un agent alkilant (ciclofosfamidă p.o. 2-3 mg/kg/zi) sau un antimetabolit (azathioprină 2-3 mg/kg/zi), urmărindu-se atât efectele respiratorii, cât și efectele lor adverse specifice.

**2. Nodulii reumatoizi.** PR se poate însoți de apariția unor noduli pulmonari, mici sau multipli, localizați în special în lobii superiori, frecvent subpleural. Nodulii pot avea dimensiuni de la câțiva mm diametru, la câțiva cm, și pot apărea succesiv, cu multiple localizări. De obicei nodulii pulmonari sunt descoperiți în evoluția unei PR tipice, dar rareori ei pot preceda – chiar cu câțiva ani – manifestările articulare.

În majoritatea cazurilor, constituirea nodulilor reumatoizi pulmonari este asimptomatică. Rareori, mai ales în raport cu evoluția lor (escavarea, infecția, deschiderea în pleură) sau cu prezența unor determinări reumatoide pulmonare concomitente (alveolită fibrozantă, pleurezie), bolnavii devin simptomatici. Pot apărea astfel tuse, hemoptizii, dispnee sau chiar pneumotorax. Evoluția nodulilor spre necrobioză, cu escavare în 2/3 din cazuri și posibil pneumotorax (din cauza dispoziției subpleurale), reprezintă un aspect caracteristic.

*Diagnosticul* este prezumat în prezența PR – de obicei active – și a unor imagini pulmonare nodulare, unice sau multiple, fără altă etiologie. Când nodulii sunt situați subpleural, pot fi vizualizați la pleuroscopie. Escavarea unui macronodul și infestarea cavității cu *Aspergillus*, pot conduce la dificultăți de diagnostic extreme. Biopsia transbronșică într-un nodul neescavat poate furniza un diagnostic histologic aproape sigur. De multe ori, diagnosticul de nodul reumatoid pulmonar se face pe piesa de exereză pulmonară, efectuată pentru o suspiciune de cancer bronhopulmonar.

*Aspectul histologic* al nodulilor reumatoizi pulmonari este similar cu a celor localizați subcutanat. Nodulii cuprind o zonă centrală de necroză, înconjurată de straturi succesive de histiocite, limfocite, plasmocite și fibroblaste.

*Tratamentul* nodulilor reumatoizi pulmonari este nespecific. O parte din ei regresează spontan, odată cu tratamentul convențional al PR. Se poate încerca corticoterapie, pentru o perioadă de 4-6 săptămâni, dar în multe cazuri nodulii rămân staționari, chiar în absența vreunui tratament. În caz de diagnostic nesigur, hemoptizii repetate sau alte complicații importante, se va tenta rezecția chirurgicală, mai ales dacă nodulul este unic sau nodulii sunt distribuiți într-o regiune limitată.

*Pneumoconioza reumatoidă* sau sindromul Caplan definește prezența de noduli reumatoizi în asociație cu pneumoconioza. Sindromul a fost descris inițial în cazul pneumoconiozei la cărbune, dar el se întâlnește și în azbestoză, silicoză și aluminoză.

Nodulii pulmonari în sindromul Caplan au dimensiuni variate, de 1-5 cm diametru, evoluează rapid, adesea spre escavare și se asociază cu alte leziuni pulmonare.

Histologic, aspectul este identic cu cel întâlnit în nodulii reumatoizi, cu excepția prezenței materialului pneumoconiotic în centrul leziunii.

Uneori, nodulii rămân neevolutivi și se vindecă prin fibroză.

3. **Pleurezia** (vezi cap. „Pleurezii netuberculoase”) din PR reprezintă determinarea pleuropulmonară cea mai frecventă a bolii, după alveolita fibrozantă.

4. **Bronhobronșiolita obliterantă**. Este o formă de boală obstructivă pulmonară, întâlnită în unele boli de collagen, inclusiv în PR. Disfuncția obstructivă pulmonară este secundară unei bronșiolite reumatoide sau unei bronșiolite foliculare. Bronșiolita și disfuncția obstructivă s-au găsi la aproape 25% din bolnavi. În producerea sa au fost implicați, pe lângă PR, fumatul și o predispoziție genetică (fenotip non PiM pentru  $\alpha_1$ -antitripsină).

*Tabloul clinic* este al unei boli respiratorii, cu debut aparent acut, manifestată prin dispnee progresiv, de origine obstructivă. De obicei bolnavii sunt nefumători, nu au noxe respiratorii în antecedente și nu au elemente clinice și radiologice pentru a fi etichetați bronșitici cronici sau astmatici. Examenul clinic este practic normal, în afara dispneei, iar examenul radiologic este de asemenea normal, cu excepția unei ușoare hiperinflații pulmonare. Explorarea funcțională respiratorie arată o obstrucție severă și ireversibilă a căilor respiratorii mici. De obicei, disfuncția respiratorie se deteriorează rapid (în câțiva ani), dar la puțini bolnavi afecțiunea se stabilizează pentru mai mulți ani.

*Modificările histologice* pulmonare sunt neobișnuite, evidențiind o inflamație cronică a căilor respiratorii mici cu tendință obliterativă, fără hipertrofie glandulară, emfizem distructiv sau fibroza pereților alveolari.

Bronhobronșiolita obliterantă nu are un *tratament* specific în afara celui simptomatic. Nu există date asupra eficienței corticoterapiei.

Artrita reumatoidă se poate asocia, foarte rar, și cu alte aspecte patologice respiratorii. Astfel, o *vasculită pulmonară* cu hipertensiune pulmonară, fără alveolită fibrozantă, a fost semnalată histologic. *Laringita reumatoidă*, cu afectarea articulației cricoaritenoidiene, poate produce dispnee, stridor, răgușeală, iar laringoscopic edem și reducerea motilității corzilor și aritenozilor. Bronșita cronică și mai ales *bronșiectaziile* ar fi de asemenea mai frecvente în PR.

## LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Lupusul eritematos sistemic (LES), boală inflamatorie mediată imunologic, afectează multiple organe, inclusiv plămânul și pleura. Complicațiile pleuropulmonare se întâlnesc la 50% până la 60% din pacienții cu LES, procentul cel mai mare din toate bolile reumatice.

Manifestările pulmonare ale LES apar, de obicei, în evoluția unui lupus cunoscut și confirmat; adesea însă, afectarea pleurală lupică este manifestarea revelatoare a LES, conducând la explorări și la precizarea unui diagnostic neanticipat.

Principalele manifestări pleuropulmonare ale LES sunt: pleurita cu sau fără revărsat pleural, pneumonita interstițială, disfuncția diafragmatică. Unele leziuni pulmonare întâlnite în LES nu sunt produse de LES; ele sunt afecțiuni pulmonare infecțioase sau neinfecțioase, care apare la un pacient cu lupus, secundare altor procese patologice, mai ales în contextul unui tratament cronic cu corticosteroizi sau imunosupresoare.

1. **Pleurezia** este cea mai importantă și cea mai frecventă determinare pleuropulmonară în LES. Ea este de obicei cu lichid serocitrin sau serohemoragic, în cantitate mică sau medie; citologia este limfocitară – mezotelială în cazul evoluției prelungite a exsudatului. Diagnosticul este precizat, în afara criteriilor clasice de LES (criterii ARA), de prezența în lichidul pleural de anticorpi antinucleari și celule LE, precum și de nivele scăzute de complement (vezi cap. „Pleurezii netuberculoase”).

2. **Pneumonita acută lupică** este de descriere mai recentă. Ea s-ar întâlni la 3-4% din pacienți, mai ales în perioada imediat postpartum. Tabloul clinic este al unei boli pulmonare acute, cu debut acut, dispnee, febră, tuse și eventual spută hemoptoică. Datele fizice sunt minime pentru o boală pulmonară acută, care uneori poate evolua sever cu cianoza. Examenul radiologic toracic poate revela modificări infiltrative, localizate sau difuze, unilateral sau bilateral, predominând în câmpurile pulmonare inferioare, însoțite sau nu de un mic revărsat pleural. Explorările biologice arată modificări inflamatorii acute cu leucocitoză ușoară sau moderată, VSH crescut. Culturile din spută pentru germeni sunt negative, ca și cele din lichidul de lavaj bronhoalveolar, excluzând astfel un proces infecțios. Diagnosticul de pneumonită acută lupică este astfel unul de excludere, deși afecțiunea mimează o infecție acută pulmonară.

Modificările morfologice din pneumonita lupică sunt nespecifice și constau din infiltrate interstițiale, edem și trombi arteriolari. Ele sunt produse de depunerea de complexe imune în pereții vaselor pulmonare și în pereții alveolari, cu sau fără vasculită asociată.

3. **Hemoragia alveolară pulmonară** este o complicație rară și severă, relativ recent descrisă; reprezintă o cauză comună de mortalitate în LES.

Hemoragia pulmonară este mai frecventă în LES activ; prezența uremiei, a unei diateze hemoragice, infecției sau toxicității oxigenului, crește riscul apariției sale.

Manifestările sale pot fi subclinice sau relativ severe. Debutul afecțiunii poate fi brusc cu hemoptizii (semnificative la 8-15% din pacienți), dispnee progresivă până la detresă respiratorie. Tabloul clinic se aseamănă frecvent cu al unei pneumonite acute lupice sau unei infecții pulmonare severe. Examenul radiologic arată infiltrate alveolare difuze, situate bazal bilateral.

Importanța și repetiția hemoptiziilor obligă la examen bronhoscopic, care vizualizează o sângerare difuză din bronșiile segmentare. În lichidul de lavaj bronhoalveolar, care arată hematii și puține polinucleare, se pot găsi un număr mare de macrofage încărcate cu hemosiderină.

Evoluția acestei determinări pulmonare lupice, poate fi severă (până la 50% din cazuri), mulți pacienți decedând în primele zile de la începutul hemoptiziilor. În formele subclinice, cronice, hemoragia alveolară pulmonară poate realiza un tablou clinic și morfologic de hemosideroză pulmonară.

Procesul patologic în hemoragia alveolară pulmonară este produs de depunerea complexelor imune în plămâni, activarea complementului și leucocitelor, și alterarea integrității membranei bazale alveolocapilare, cu hemoragie interstițială și alveolară consecutivă.

**4. Pneumonita interstițială**, cu evoluție spre fibroză interstițială extensivă (alveolita fibrozantă), se întâlnește rar la bolnavii cu LES, spre deosebire de PR. Prevalența sa ar fi de 3%, dar după unele date radiologice ar fi mai mare.

Tabloul clinic este puțin specific. Pacienții dezvoltă progresiv tuse productivă, dispnee la efort și eventual durere pleurală. Aspectele clinice și radiologice sunt similare cu cele întâlnite în PR și scleroza sistemică. Explorarea funcțională arată tipic modificări de tip restrictiv și scăderea capacității de difuziune pentru CO.

**5. Disfuncția diafragmatică** se manifestă prin denivelarea diafragmului, reducerea mobilității sale și eventual opacități lineare bazale, cu aspect de atelectazie lamelară. Aceste modificări radiologice sunt, de obicei, o descoperire întâmplătoare, la persoane cu LES activ; uneori ele se însoțesc de dispnee minimă, tuse și/sau revărsat pleural. Disfuncția și slăbiciunea diafragmatică nu au o explicație clară; se pot lua în discuție pleurezia diafragmatică, atelectazia bazală și miopatia steroidă. La explorarea funcțională respiratorie, se găsește o disfuncție ventilatorie restrictivă (mică) și o curbă flux-volum tipică de disfuncție a mușchilor respiratori.

**6. Alte manifestări pleuropulmonare** în LES sunt foarte rare. Pacienții cu LES au adesea un sindrom antifosfolipidic. Acesta poate fi responsabil de fenomene trombotice venoase și tromboembolism pulmonar. Un sindrom de hipertensiune pulmonară – cu semnificație clinică mică – a fost descris până la 15% dintre bolnavii cu LES. Clinic, hipertensiunea pulmonară în LES de aseamănă cu hipertensiunea pulmonară primitivă. Asociația cu sindrom Raynaud este frecventă. Mecanismele hipertensiunii pulmonare în LES pot fi multiple: TEP recurent și sindrom de anticorpi antifosfolipid; hipoxie cronică prin fibroza interstițială sau sindrom de hemoragie alveolară cronică. Vasculita pulmonară lupică este extrem de rară.

*În LES indus de medicamente*, pot apărea manifestări pleurale și/sau pulmonare asemănătoare cu cele din forma clasică de LES. Pleurezia este mai frecventă la unele medicamente, ca hidralazina și procainamida. Suprimarea medicamentelor incriminate conduce la rezoluția rapidă a simptomelor și semnelor pleuropulmonare.

*Tratamentul* afectărilor pulmonare în LES se face cu corticosteroizi, în schemele uzuale. Regresia modificărilor clinice și radiologice se realizează relativ rapid, cu excepția aspectelor de alveolită fibrozantă. Când corticosteroizii sunt ineficace, se va aplica o medicație alternativă cu ciclofosamidă

(100-200 mg/zi) sau azathioprină (aprox. 150 mg/zi) sau/și plasmafereză, care se pot dovedi eficace. Revărsatele pleurale lupice nu reprezintă o indicație de corticoterapie, cu excepția situațiilor în care boala lupică activă, prin alte determinări, impune această terapie.

### SCLEROZA SISTEMICĂ (SCLERODERMIA)

Scleroza sistemică sau sclerodermia sistemică este o afecțiune generalizată a țesutului conjunctiv, caracterizată prin fibroză și modificări degenerative la nivelul pielii și articulațiilor, precum și la unele organe interne, în special la tractul gastrointestinal, plămân și inimă. Sclerodermia cutanată poate fi localizată, cu leziuni distribuite în plăci (morphea) sau în benzi lineare (forma lineară). Modificările morfopatologice majore includ modificări vasculare, disfuncție imună, creșterea sintezei de collagen și depunerea sa excesivă în piele și în organele interne.

În sclerodermia sistemică, dar și în unele forme de sclerodermie cutanată limitată, afectarea pulmonară clinico-radiologică sau histologică se întâlnește la peste 50% din bolnavi, dependent și de criteriile de diagnostic folosite. Modificările pulmonare urmează, mai totdeauna, pe cele cutanate, dar excepțional le pot preceda. De obicei afectarea pulmonară se asociază și cu alte determinări viscerale ale sclerodermiei (esofag, intestin, cord). Rar, determinarea pulmonară se întâlnește în cazurile în care singura manifestare a sclerodermiei este acroscleroza și sindromul Raynaud.

Factorii de risc pentru dezvoltarea unei boli pulmonare restrictive severe în scleroza sistemică includ sexul masculin, debutul precoce al sclerodermiei și afectarea cardiacă secundară sclerozei sistemice. Anticorpii antihistonă în ser par a fi un indicator pentru o boală pulmonară mai severă.

Determinările intratoracice principale ale sclerozei sistemice sunt fibroza interstițială pulmonară și hipertensiunea pulmonară; mai rar se pot întâlni: calcificări pulmonare difuze, pneumonie de aspirație, insuficiență ventilatorie prin restricția peretelui toracic și cancer pulmonar pe cicatrice.

**Fibroza interstițială pulmonară** este cea mai frecventă complicație pulmonară a sclerozei sistemice; este o afecțiune cu evoluție progresivă întâlnită până la 2/3 din bolnavi.

*Modificările histologice* sunt similare cu cele semnalate în FID idiopatică. În stadiu precoce se găsesc modificări inflamatorii de alveolită, cu edem alveolar și infiltrat limfocitic și monocitic. Celulele mononucleare prezente ar stimula fibroblaștii pulmonari. Tardiv se constituie o fibroză severă cu „plămân în fagure” și formare de chisturi, ca în FID idiopatică.

*Manifestările clinice* ale afectării pulmonare sunt dispneea și adesea sputa mucoasă. Inițial dispneea este de efort, dar în câteva luni poate deveni de repaus sau severă, însoțindu-se și de cianoză. În cazul suprainfecției pulmonare, sputa capătă aspect mucopurulent. Examenul clinic pulmonar este sărac, cu crepitații bazale bilaterale sau frecături pleurale fine, asemănător cu ceea

ce se întâlnește în alte cazuri de alveolită fibrozantă. Uneori examenul pulmonar este normal și dispneea trebuie atribuită modificărilor sclerodermice extensive de la nivelul cutiei toracice.

*Examenul radiologic pulmonar* obiectivează determinarea pulmonară a sclerozei sistemice. Uneori pot fi identificate modificări radiologice de fibroză interstițială fără vreo manifestare clinică. Aspectele radiologice inițiale sunt densități lineare, reticulare sau reticulonodulare, situate predominant în câmpurile pulmonare inferioare. Ulterior apar aspecte de fibroză regională, cu aspect de „plămân în fagure”. Leziunile microchistice pot fi situate periferic și subpleural, determinând pneumotorax. Afectarea pleurală (aderențe, revărsat minim) este posibilă, dar foarte rară. Uneori se pot întâlni și limfadenopatii mediastinale.

În stadiile avansate ale leziunilor pulmonare, fibroza pulmonară poate fi extensivă, greu de diferențiat de fibrozele de altă cauză, iar cordul drept mărit și dilatat, datorită hipertensiunii pulmonare.

*Explorarea funcțională respiratorie* decelează anomalii la mai mult de 2/3 din bolnavi, indiferent de tipul sclerodermiei. De regulă se evidențiază o disfuncție ventilatorie restrictivă, cu reducerea CV și a complianței. Capacitatea de difuziune a CO este redusă, nu numai la bolnavii cu disfuncție restrictivă, dar uneori și la cei fără probe radiologice sau ventilatorii de fibroză pulmonară. Scăderea capacității de difuziune a CO, nu numai că este un semn precoce de afectare pulmonară, dar este și un important predictor de mortalitate. În cazurile mai severe,  $\text{PaO}_2$  poate fi scăzut, cel puțin la efort, cu valori normale sau scăzute de  $\text{PaCO}_2$ .

*Lavajul bronhoalveolar* aduce argumente de diagnostic ale afectării pulmonare, chiar la pacienții asimptomatici. Inițial se constată o creștere a permeabilității capilare și o alveolită neutrofilică și limfocitică. Alveolita cu neutrofile se asociază în general cu o boală extensivă pulmonară. Afectarea pulmonară este mai severă în forma CREST (calcinoză, fenomen Raynaud, afectarea esofagului, sclerodactilie, teleangiectazii) a sclerozei sistemice.

**Hipertensiunea pulmonară** este complicație severă a sclerozei sistemice, întâlnindu-se până la 60% din bolnavi. Ea este în același timp o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în scleroza sistemică.

Hipertensiunea pulmonară rezultă din afectarea difuză a arteriolelor pulmonare, cu hipertrofia medie, secundară disfuncției și leziunilor endoteliale. Hipoxia cronică indusă de fibroza pulmonară contribuie suplimentar la dezvoltarea hipertensiunii pulmonare. În varianta CREST a sclerozei sistemice, hipertensiunea pulmonară apare cu o mai mare frecvență.

Secundar hipertensiunii pulmonare, bolnavii pot dezvolta cord pulmonar cronic, adesea cu evoluție extrem de severă.

**Alte complicații.** În scleroza sistemică cu afectare esofagiană (prezentă până la 90% din cazuri) și disfuncția motorie a esofagului distal, poate apărea pneumonie de aspirație (chimică sau infecțioasă). În sindromul CREST se pot întâlni calcificări pulmonare difuze, fără semnificație clinică deosebită.

Riscul de cancer pulmonar (cancer pe cicatrice) ar fi de asemenea mai mare în scleroza sistemică însoțită de fibroză pulmonară.

*Tratamentul* cu corticosteroizi nu are efect pe evoluția și prognosticul sclerozei sistemice. Unele studii arată că fibroza interstițială, cu alveolită activă – determinată prin lavaj bronhoalveolar, ar răspunde favorabil la tratamentul cu agenți imunosupresori. În formele avansate, severe, cu hipotoxemie sau cord pulmonar, tratamentul se adresează acestor condiții.

## POLIMIOZITA ȘI DERMATOMIOZITA

Polimiozita și dermatomiozita sunt afecțiuni cronice, inflamatorii ale mușchilor, de cauză necunoscută. Miozita este considerată ca o miopatie inflamatorie autoimună. Când rashul este prezent, boala este definită ca dermatomiozită. Manifestările principale ale polimiozitei sunt slăbiciunea și durerea în musculatura proximală a membrilor, creșterea enzimelor serice musculare (în special CPK), modificări histologice și electromiografice specifice. Adesea un sindrom polimiozitic este prezent în alte colagenoze (LS, scleroza sistemică, PR etc.) sau este expresia unui neoplasm ocult (în special pulmonar).

**Manifestările pulmonare.** Manifestările pulmonare întâlnite în polimiozită sunt în principal pneumonita interstițială și fibroza, sindromul de hipoventilație și pneumonia de aspirație. Pneumonita interstițială, similară cu cea întâlnită în scleroza sistemică, a fost semnalată la 5-10% din bolnavii cu polimiozită. Hipoventilația și insuficiența respiratorie sunt produse de slăbiciunea mușchilor respiratori prin miopatie.

Tulburările respiratorii și afectarea musculară se dezvoltă de obicei concomitent, dar adesea manifestările respiratorii preced apariția miopatiei. Bolnavii pot să aibă asociat rash caracteristic, disfagie, tulburări cardiace (disritmii sau disfuncție ventriculară), afectare renală.

*Tabloul clinic* al afectării pulmonare este cel semnalat în scleroza sistemică. Bolnavii dezvoltă dispnee progresivă, tuse neproductivă și probe funcționale respiratorii caracteristice pentru disfuncție restrictivă, cu reducerea CV, CPT, capacității de difuziune a gazelor. Radiografia toracică confirmă aspecte de fibroză pulmonară bilaterală, predominant bazală, cu aspecte de „plămân în fagure”. Modificările radiologice pulmonare se pot asocia cu dilatarea cordului drept și a arterelor pulmonare în hil, rezultat al hipertensiunii pulmonare.

*Modificările histologice* pulmonare sunt similare cu cele întâlnite în alte tipuri de alveolite fibrozante. De obicei se evidențiază fibroza septurilor alveolare, infiltrat interstițial cu celule mononucleare, hiperplazia celulelor alveolare de tip I, creșterea numărului macrofagelor alveolare și variabil, modificări vasculare arteriale și arteriolare (îngroșarea intimei și a mediei).

Hipersensibilizarea la autoanticorpi este considerată responsabilă pentru boala pulmonară. Deși nu toți pacienții cu polimiozită/dermatomiozită au în ser anticorpi anti-Jo-1, mai mult de 50% din pacienții cu anticorpi anti Jo-1 au boală interstițială pulmonară.



*Tratamentul* cu corticosteroizi, de preferat în doze mari (prednison 1-2 mg/kg/zi), poate fi urmat de ameliorarea dispneei, a modificărilor radiologice și a anomaliilor funcționale respiratorii, în special în boala cu alură acută și aspecte histologice pulmonare inflamatorii. Fibroza pulmonară precizată histologic sau radiologic este un semn de prognostic prost, cu probabilitate de evoluție spre insuficiență pulmonară fatală.

În caz de eșec al corticoterapiei – ceea ce este relativ frecvent – se poate încerca, cu rezultate variabile, metotrexat, ciclofosamidă în „pulsterapie”, azathioprină și timentomie.

## SINDROMUL SJÖGREN

Sindromul Sjögren este o exocrinopatie inflamatorie autoimună cronică care afectează glandele salivare și lacrimale și produce xerostomie și cheratoconjunctivită (sindrom Sicca). Insuficiența glandulară este secundară infiltrației cu celule limfoide și plasmocite. Există un *sindrom Sjögren primar*, în care afecțiunea nu este asociată cu vreo boală de țesut conjunctiv și *sindrom Sjögren secundar*, când afecțiunea se asociază cu PR, LES, scleroză sistemică, ciroză biliară, crioglobulinemie, tiroidită.

Aproximativ 50% din pacienții cu sindrom Sjögren secundar au PR.

Sindromul Sjögren trebuie considerat o tulburare limfoproliferativă; incidența limfoamelor este 44 ori mai mare în această situație. În plus, la 1/4 din pacienți se găsesc infiltrate limfoide în glandele exocrine, sistemul reticulo-endotelial, rinichi, mușchi și alte organe. Când se produc tumori limfoide care nu îndeplinesc criteriile histologice de malignitate, ele sunt denumite pseudolimfoame, deși multe din acestea, la stadii imunologice, se dovedesc a fi limfoame cu grad scăzut de malignitate (*low-grade lymphoma*).

Complicațiile pulmonare în sindromul Sjögren – primar și secundar – se întâlnesc la 1,5% până la 75% din pacienți. Cele mai importante manifestări sunt: pneumonita interstițială nespecifică, pneumonita interstițială limfocitică, xerotrahea, pseudolinfomul și limfomul pulmonar.

**Pneumonita interstițială nespecifică**, difuză, se dezvoltă la 15% până la 38% din pacienții cu sindrom Sjögren. Ea poate fi asimptomatică sau să aibă numai un tablou radiologic nespecific. Lavajul bronhoalveolar identifică un procent crescut de limfocite și neutrofile, sugerând prezența alveolitei. Biopsia pulmonară, rareori efectuată, arată bronșiolită foliculară, pneumonită interstițială limfoidă și fibroză pulmonară cu „plămân în fagure”.

**Pneumonita interstițială limfocitică** se caracterizează prin infiltrate pulmonare, constând din limfocite mici, plasmocite și limfocite transformate. Pacienții sunt adesea asimptomatici din punct de vedere respirator, și au la examenul radiologic un proces interstițial difuz, predominant bazal.

Unii pacienți cu pneumonită interstițială limfocitică, dezvoltă în evoluție un limfom diseminat, astfel încât leziunea ar trebui considerată ca un precursor spre limfom.

O boală de căi aeriene se poate întâlni de asemenea în sindromul Sjögren. Xerotrahea se referă la uscăciunea căilor aeriene superioare; ea se poate însoți de tuse, dar nu de modificări radiologice sau ale testelor funcționale pulmonare.

Tulburări obstructive pulmonare se pot găsi până la 35% din pacienții cu sindrom Sjögren primar și secundar. Pacienții care au atât PR cât și sindrom Sjögren dezvoltă mai frecvent un sindrom obstructiv pulmonar. O bronșită limfocitică este în mare parte responsabilă de boala obstructivă pulmonară. Invazia mucoasei bronșice cu limfocite poate reprezenta un limfom cu grad redus de malignitate.

**Pseudolimfoamele** sunt infiltrate limfoide localizate, de diferite mărimi, care se dezvoltă numai în sindromul Sjögren secundar. Histologic, pseudolimfoamele sunt heterogene și sunt formate din limfocite mari și mici, plasmocite și celule reticulare. Leziunile par a reprezenta un segment central al spectrului, între un proces limfocitic benign și un limfom malign. Diferențierea pseudolimfoamelor de limfoame este extrem de dificilă și presupune studii amănunțite de imunohistochimie.

Pseudolimfoamele pot avea diverse localizări extraglandulare, dar cele pulmonare se prezintă ca leziuni nodulare sau mase, bine delimitate, solitare, cu dimensiuni între 2,5 cm la 6 cm. Aceste leziuni sunt de regulă indolente, asimptomatice și astfel descoperite la examenul radiologic pulmonar. Evoluția lor este rareori regresivă spontan sau sub corticoterapie, majoritatea progresând spre limfom malign.

**Limfomul pulmonar** reprezintă cea mai gravă manifestare pulmonară asociată sindromului Sjögren. Unii bolnavi cu sindrom Sjögren dezvoltă în evoluție limfom nonhodgkinian sau macroglobulinemie Waldenström. Apariția limfoamelor este de 44 ori mai frecventă decât în populația generală. Pacienții cu mărirea de volum a parotidelor, splenomegalie și limfadenopatie au risc mare de a dezvolta limfoame.

Afectarea pulmonară prin limfom de produce mai frecvent în cazul limfomului sistemic complicând un sindrom Sjögren. Incidența sa ar fi de aprox. 10% și durata medie între apariția sindromului și limfom de aproximativ 6 ani. Studiul histologic a relevat limfoame cu grad de malignitate variată și cu origine în celule B, în cazul puținelor serii studiate.

Ar exista o legătură evidentă între pneumonita interstițială limfocitică și limfomul asociat sindromului Sjögren și s-a sugerat că acest tip de pneumonie este în fapt un limfom cu grad scăzut de malignitate. În cazul în care ex. radiologic pulmonar arată prezența de leziuni nodulare multiple, limfadenopatii hilare sau mase, atunci diagnosticul trebuie considerat de limfom.

Determinările pulmonare în sindromul Sjögren pot fi, foarte rar și de alte tipuri: bronșiolită obliterantă, atelectazii discoide, revărsat pleural, mio-patie diafragmatică.

*Tratamentul* determinărilor pulmonare în sindromul Sjögren variază între medicație simptomatică și terapie imunosupresivă. Multe din afectările pulmo-

nare sunt simptomatice și necesită numai supraveghere periodică, dar în cazul unui diagnostic ferm se pot folosi corticosteroizi și/sau ciclofosamidă sau azatioprina. Leziunile infiltrative pulmonare regresează relativ rapid sub acest tratament, ca și infiltrațiile extraglandulare; de asemenea secreția salivară poate fi restabilită.

Tratamentul limfoamelor în sindromul Sjögren depinde de gradul histologic al tumorii; când gradul de malignitate este mic (*low-grade lymphoma*) nu este necesară chimioterapie, ci numai supravegherea strictă, spre a surprinde evoluția spre malignitate.

## VASCULITELE SISTEMICE

Vasculitele sistemice sunt un grup heterogen de afecțiuni de cauză imună, caracterizate prin procese inflamatorii ale vaselor sanguine, de calibru mediu sau mic. Modificările vasculare se asociază cu infiltrate cu neutrofile, uneori cu necroză fibrinoidă sau formarea de granuloame în peretele vascular și perivascular, și cu modificări ischemice în țesuturile perfuzate de vasele afectate. Unele vasculite necrotizante se asociază cu infecții cu virusul hepatitei B și C sau parvovirus B19. Difuziunea leziunilor vasculitice în diverse aparate și organe explică manifestările clinice generale și foarte frecvent cutanate, renale, digestive, cardiace, nervoase etc., prezente în majoritatea sindroamelor vasculitice.

În afara *vasculitelor primare* (primitive), de cauză necunoscută sau imprecisă, există un grup larg de *vasculite secundare* care se produc în asociere cu colagenoze, neoplazii, tulburări imunitare, micoze. Acestea din urmă se pot confunda cu vasculitele primitive.

*Determinările pulmonare* se întâlnesc frecvent în vasculitele primitive necrotizante și în granulomatoza Wegener, dar sunt de regulă absente în celelalte tipuri de vasculite: de hipersensibilizare, arterita cu celule gigante sau alte sindroame vasculitice. Afectarea pulmonară vasculitică însoțește de obicei alte manifestări generale sau alte determinări viscerale vasculitice, dar ea poate fi uneori aparent izolată, creând dificultăți reale de diagnostic și interpretare.

**Poliarterita nodoasă (PAN).** Poliarterita nodoasă (PAN) sau poliarterita macroscopică este prototipul vasculitelor necrotizate. Ea se caracterizează prin afectarea arterelor musculare mici și medii, cu infiltrat inflamator și necroza fibrinoidă a mediei, adventiției și intimei. Distrugerea arhitecturii normale a peretelui vascular duce la tromboze sau dilatații anevrismale, cu ischemie sau infarcte consecutive. Leziunile vasculare sunt segmentare și focale și sunt dispuse predominant la nivel cutanat, renal, în vasele viscerelor abdominale, în coronare, în diverse aparate și organe; difuziunea leziunilor explică polimorfismul manifestărilor clinice și dificultățile diagnostice.

*Afectarea pulmonară* în PAN este extrem de rară, sub 2% din cazuri. Majoritatea cazurilor publicate de PAN cu determinări pulmonare reprezintă – foarte probabil – fie sindrom Churg-Strauss, fie poliangeita microscopică.

Evoluția rarelor leziuni pulmonare în PAN este rapid regresivă sub tratamentul specific bolii (corticosteroizi, ciclofosfamidă), spre deosebire de determinările renale, nervoase și cardiace.

**Poliangeita microscopică** este o formă de vasculită sistemică distinctă de clasică PAN, care tipic afectează arterele de calibr mediu. În poliangeita microscopică leziunile sunt la nivelul vaselor mici (arteriole, venule, capilare) iar manifestările principale sunt glomerulonefrita rapid progresivă și capilarita pulmonară (hemoragie alveolară). Anticorpi circulanți față de componentele citoplasmice ale neutrofilelor și monocitelor (ANCA) se detectează la peste 75% din pacienții cu poliangeita microscopică și majoritatea anticorpilor ANCA sunt de tip p-ANCA-mpo, în timp ce ei sunt prezenți la mai puțin de 20% din pacienții cu PAN.

*Manifestările clinice* principale ale poliangeitei microscopice sunt hemoragia alveolară și glomerulonefrita rapid progresivă, aspecte rar întâlnite în PAN. Afectarea pulmonară este frecventă: 30% până la 50% din pacienți au hemoragii alveolare (cu infiltrate pulmonare consecutive), care pot fi manifestarea dominantă a bolii. Manifestările clinice pot fi severe și potențial letale.

*Diagnosticul* poliangeitei microscopice cu afectarea pulmonară este extrem de dificil și se bazează pe elemente de capilarită pulmonară (infiltrate pulmonare neinfecțioase cu hemoptizii), prezența glomerulonefritei rapid progresive și existența ANCA circulanți; astfel de aspecte se pot întâlni însă și în granulomatoza Wegener și sindromul Churg-Strauss, care trebuie astfel excluse.

În *tratamentul* poliangeitei microscopice se pot folosi diverse regimuri care au la bază prednison, azathioprina, ciclofosfamidă și plasmafereza (pentru cazurile fulminante sau refractare). Majoritatea autorilor folosesc ciclofosfamidă p.o. (2 mg/kg/zi) și corticosteroizi (1 mg/kg/zi), cu reducere gradată, regim similar cu cel din granulomatoza Wegener. Se obțin răspunsuri favorabile la peste 80% din cazuri, cu supraviețuiri la 10 ani, de peste 70%. Tratamentul trebuie continuat minim 1 an, după remisia completă, clinică și de laborator.

**Angeita alergică și granulomatoasă (Churg-Strauss).** Este ca și PAN o angeită necrotizantă a arterelor mici și medii, dar se deosebește de clasică panarterită prin unele aspecte histologice și prin determinările pulmonare caracteristice.

Leziunile histologice specifice sunt infiltratul eozinofilic care se dezvoltă în peretele vascular și în țesuturile perivascularare, precum și reacția granulomatoasă dispusă în jurul micilor artere și vene. Granuloamele conțin un centru eozinofilic, înconjurat de macrofage, celule gigante și celule epitelioide. Leziunile histologice sunt dispuse predominant la nivelul vaselor pulmonare, cutanate și epicardice, în arterele musculare medii sau mici, arteriole, venule și vene.

În tabloul clinic *manifestările respiratorii sunt pe primul plan*. Apariția unui *astm sever, febril*, refractar la terapia uzuală, însoțit de hipereozinofilie (frecvent peste 1000 eozinofile/mm<sup>3</sup>) poate fi prima manifestare a bolii. Ade-

sea astmul este precedat de rinită alergică, polipoză nazală (până la 2/3 din cazuri) pentru o perioadă de câțiva ani. A doua fază a bolii se caracterizează prin manifestări sistemice (febră, pierdere ponderală, leziuni cutanate vasculitice, polinevrită), recurența astmului, hipereozinofilie și modificări radiologice pulmonare. Acestea pot fi de tip infiltrativ Löffler, sau infiltrate nodulare bilaterale masive fără excavare sau chiar fibroză interstițială bazală nespecifică.

Într-o fază tardivă, angeita alergică granulomatoasă se prezintă ca o vasculită sistemică, în parte asemănătoare cu PAN. Aspectele care o diferențiază de PAN clasică includ: 1) istoric de astm bronșic și hipereozinofilie; 2) leziunile cutanate foarte frecvente, în special de tip purpuric sau nodular; 3) absența determinărilor renale și gastrointestinale; 4) relativa frecvență a afectării miocardice, pericardice sau endocardice (prin vasculită coronară și prin efectul tisular agresiv al proteinelor specifice derivate din eozinofilele activate). Datele de laborator pot fi de asemenea sugestive: HBsAg este aproape totdeauna negativ, eozinofilia sanguină mult crescută, adesea IgE au nivele mari. La majoritatea pacienților se găsesc anticorpi circulanți anticitoplasmă neutrofilică de tip pANCA și cANCA.

Determinările pulmonare în angeita alergică și granulomatoasă trebuie deosebite de granulomatoza Wegener, aspergiloza bronhopulmonară și pneumonita eozinofilică.

Evoluția astmului și a manifestărilor respiratorii din angeita Churg-Strauss sunt favorabile sub corticoterapie, cu remisiune la peste 80% din pacienți; boala recidivează după întreruperea corticoterapiei. Pentru cazurile moderate prednisonul reprezintă prima linie de tratament (1 mg/kg/zi pentru 4 săptăm., apoi reducere gradată). În situațiile cu prognostic nefavorabil (de ex. proteinurie > 1 g/zi, cardiomiopatie, insuficiență renală, afectare neurologică – centrală sau periferică) se va adăuga la corticoterapie și ciclofosamidă oral (2 mg/kg/zi). Se pot aplica, în raport cu severitatea bolii: corticosteroizi plus „plus” ciclofosamidă sau corticosteroizi plus plasmafereză. Din cauza corticoterapiei prelungite, bolnavii pot face complicații severe (diabet cortizonic, necroză de cap femural etc.). Decesul se produce adesea prin insuficiență cardiacă și mai rar prin insuficiență respiratorie sau stare de rău astmatic.

**Granulomatoza Wegener.** Granulomatoza Wegener este cea mai frecventă vasculită pulmonară; ea asociază leziuni necrotizate ale vaselor mici (arteriole, venule, capilare) și leziuni inflamatorii de tip granulomatos în grosimea peretelui vascular și extravascular. Cea mai mare incidență a leziunilor se găsește la nivelul căilor respiratorii superioare (nazofaringe, sinusuri, ureche, trahee), în căile respiratorii inferioare (bronhii și plămân) și rinichi.

Tabloul clinic al granulomatozei Wegener este foarte variat; una sau mai multe din manifestările clasice pot lipsi în faza de început a bolii și să evolueze după luni sau ani de la prezentarea inițială.

Afectarea căilor respiratorii superioare se întâlnește la peste 90% din pacienți. Afectarea nasofaringelui produce epistaxis, congestie nazală persistentă, ulcere mucosale și perforația septului nazal. Sinuzita cronică persis-

tentă, asociată sau nu cu otita, sunt frecvente (peste 85% din cazuri). Leziunile se pot infecta cu piogeni, ceea ce le face greu de deosebit de exacerbările granulomatozei Wegener.

La 10%-30% din bolnavi se produce o *traheobronșită ulcerativă* care poate conduce la *stenoze traheale* și în *bronșiile mari*. Acestea pot rămâne asimptomatice sau să se manifeste cu dispnee persistentă și wheezing. Diagnosticul acestor leziuni necesită bronhoscopie sau CT.

*Afectarea pulmonară* este dominantă și, împreună cu cea renală (sindrom pneumo-renal), se găsește la peste 85% din bolnavi.

Determinările pulmonare în granulomatoza Wegener pot fi simptomatice (tuse, dispnee, hemoptizii) sau numai cu expresie radiologică. Examenul clinic poate suspiciiona un sindrom de condensare, dar examenul radiologic evidențiază macronoduli sau infiltrate nodulare, cu margini imprecise și care evoluează spre excavare. Pot fi întâlnite și alte aspecte radiologice: pneumonită segmentară, infiltrate mixte alveolare și interstițiale, atelectazie (prin stenoze bronșice). Lipsesc adenopatiile hilare și mediastinale. La 20% din bolnavi se găsește un revărsat pleural inflamator abacterian.

*Afectarea renală* de tip glomerulonefritic poate fi minimă și asimptomatică (proteinurie, microhematurie) sau poate îmbrăca tabloul de glomerulonefrită severă (glomerulonefrită focală sau glomerulonefrită necrotizantă), cu evoluție spre insuficiența renală în săptămâni sau luni.

Leziunile vasculitice din granulomatoza Wegener pot să se manifeste la nivel cutanat (erupție papulară, veziculară), sistem nervos (neuropatii periferice, infarct cerebral, paralizii de nervi cranieni), inima (coronarită, pericardită). Sunt prezente de asemenea frecvent, în evoluția bolii, manifestări generale: pierdere ponderală, fatigabilitate, febră.

*Diagnosticul* de granulomatoză Wegener trebuie totdeauna evocat în prezența unui sindrom pulmo-renal, mai ales dacă sunt prezente semne de afectare endonazală, sinuzală sau otică. Se vor avea în vedere toate condițiile patologice care pot determina un sindrom pulmo-renal (tabelul II). Dintre probele biologice, importantă este creșterea titrului c-ANCA, semnalată la

TABELUL II

## Boli care produc sindrom pulmo-renal

---

Sindromul Goodpasture
Vasculita Churg-Strauss
Granulomatoza Wegener
Poliangeita microscopică
LES
Granulomatoza limfomatoidă
Purpura Henoch-Schönlein
Sclerodermia
Boala mixtă de țesut conjunctiv
Vasculita indusă de medicamente
Glomerulonefrita rapid progresivă
Crioglobulinemia mixtă esențială

---

peste 90% din pacienții cu granulomatoză Wegener activă. Modificări ale titrurilor c-ANCA se corelează cu activitatea bolii și sunt neafectate de infecțiile intercurrente, de astfel frecvente.

*Tratamentul*, mult mai eficace decât în alte vasculite, se face cu asociația prednison plus ciclofosfamidă, pentru o perioadă îndelungată, de minim 12 luni. Remisiunea completă a leziunilor pulmonare se poate obține la aprox. 90% din bolnavi, dacă se folosește un protocol corect. Leziunile renale pot regresa de asemenea semnificativ. Unii agenți imunosupresivi sau citotoxici (azathioprina, methotrexat, clorambucil) pot reprezenta rar, a doua linie terapeutică, dar cu rezultate inferioare asociației prednison plus ciclofosfamidă. Tratamentul antibiotic este de asemenea necesar în fazele active ale granulomatozei Wegener, când intervine suprainfecția în leziunile pulmonare sau în căile respiratorii superioare.

**Granulomatoza limfomatoidă.** Este o afecțiune rară, caracterizată prin infiltrarea și invazia pereților vasculari cu celule limfocitoide și plasmocitoide atipice la care se asociază inflamație granulomatoasă intra- și extravasculară. Ca urmare a vasculitei se produc necroze la nivelul organelor afectate. Boala probabil reprezintă o afecțiune limfoproliferativă și nu o vasculită propriu-zisă; majoritatea cazurilor care nu răspund la tratament sfârșesc printr-un limfom malign.

Granulomatoza limfomatoidă cuprinde în principal plămânul, dar în mai puțin de 1/2 din cazuri pot exista determinări sistemice extrapulmonare (cutanate, neurologice).

*Tabloul clinic* asociază manifestări generale (febră, pierdere ponderală, fatigabilitate) și semne radiologice cu infiltrate nodulare bilaterale, sugerând cancer pulmonar metastatic sau granulomatoză Wegener. Se mai pot găsi pe radiografii: o singură leziune pulmonară infiltrativă (masă), infiltrate alveolare și chiar revărsate pleurale mici. De regulă nu există adenopatii mediastinale sau excavarea infiltratelor. Pot fi prezente modificări infiltrative (care se pot biopsia) în piele, rinichi, ganglioni, măduva osoasă, ficat, mușchi, sugerând o boală sistemică.

*Diagnosticul* final se bazează pe studiu histologic care arată infiltrare cu celule limfoide sau plasmocitoide împreună cu inflamația granulomatoasă, dispuse angiocentric. Boala netratată este fatală, într-un tablou de sindrom limfoproliferativ malign. Administrarea de ciclofosfamidă plus prednison poate aduce ameliorări notabile, dar terapia optimă pare a fi chimioterapie combinată pentru limfom malign.

**Sindromul Behçet.** Este o vasculită sistemică cu manifestări principale mucoase (ulcere orale și genitale), rinită, flebite și afectarea sistemului nervos. În rare cazuri se pot găsi alte determinări: cutanate, renale, cardiace, gastro-intestinale, articulare.

Modificările histologice sunt nespecifice și sunt de tipul unei vasculite necrotizante, cuprinzând artere mici, venule și capilare. Patogeneza pare a fi autoimună, și autoanticorpii circulați față de celulele mucoase orale se găsesc la aprox. 50% din cazuri.

*Afectarea pulmonară* în sindromul Behçet este foarte rară (1%-5% din cazuri). Manifestările pulmonare pot fi: infiltrate tranzitorii, revărsate pleurale, hemoptizii, tromboze venoase și infarcte pulmonare, hemoragie alveolară pulmonară.

*Tratamentul* sindromului Behçet este în mare simptomatic și empiric. În cazul complicațiilor severe – neurologice, pulmonare – se va administra combinația de corticosteroizi cu ciclofosamidă sau azathioprina.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- ANAYA Y.M. et al. – Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis, *Semin.Arthritis Rheum.*, 1995, 24, 242.
- BOLSTER M.B. et al. – Lung disease in systemic sclerosis (scleroderma), *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 1993, 7, 79.
- COLABRESE L.H. et al. – Therapy of resistant systemic necrotizing vasculitis. Polyarteritis, Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and hipersensitivity vasculitis group disorders, *Rheum.Dis.Clin.North.Am.*, 1995, 21, 41.
- DUNA G.F. et al. – Wegener's granulomatosis, *Rheum.Dis.Clin.North.Am.*, 1995, 21, 949.
- GARDINER P. – Primary Sjogren's syndrome, *Baillieres Clin.Rheumatol.*, 1993, 7, 59.
- HELMERS R. et al. – Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis, *Chest.*, 1991, 100, 235.
- LHOTE F. et al. – Microscopic polyangiitis: clinical aspects and treatment, *Ann.Med.Int.*, 1996, 147, 165.
- LYNCH J.P. et al. – Pulmonary complications of collagen vascular disease, *Annu.Red.Med.*, 1992, 43, 17.
- MULHERIN D. et al. – Systemic lupus erythematosus, *Baillieres Clin.Rheumatol.*, 1993, 7, 31.
- ORENS J.B. et al. – Pluropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus, *Rheum.Dis.Clin.North Am.*, 1994, 20, 159.
- PRAKASH N.B.S. – Pulmonary manifestations of systemic diseases: Rheumatological Disease; vasculitis syndromes. În „Textbook of Pulmonary Disease“ Baum G.L. et al. (Eds). 6th edition, Lippincott-Raven, 1998.
- TAZELAAR H.D. et al. – Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: Clinical feature and prognosis in correlation with histological findings, *Am.Rev.Resp.Dis.*, 1990, 141, 727.



## SINDROAMELE DE HEMORAGIE ALVEOLARĂ

Prof. Dr. L. GHERASIM

Generalități .....	339	Vasculitele necrotizante sistemice .....	344
Sindromul Goodpasture .....	341	Bolile colagen vasculare .....	344
Etiopatogenie .....	341	Transplantul de măduvă osoasă .....	345
Histologie .....	342	Hemosideroza pulmonară idiopatică ...	346
Tablou clinic .....	342	Etiopatogenie .....	346
Explorări paraclinice .....	342	Histologie .....	346
Diagnostic diferențial .....	343	Tablou clinic .....	346
Evoluție .....	343	Examen radiologic .....	346
Tratament .....	343	Diagnostic .....	347
Glomerulonefrita rapid progresivă idio-		Tratament .....	347
patică (GNRPI) .....	344	Bibliografie selectivă .....	347

## GENERALITĂȚI

Sindroamele de hemoragie alveolară (SHA), grupează ansamblul tulburărilor produse de hemoragiile alveolare difuze, apărute în condiții etiologice extrem de diverse. Unele hemoragii alveolare constituie numai o leziune morfologică asimptomatică; de multe ori leziunile morfologice se însoțesc de hemoptizie, tuse, dispnee, hipoxemie sau insuficiența respiratorie severă și infiltrate pulmonare la examenul radiologic.

Hemoragii alveolare se întâlnesc în sindroamele pulmo-renale (vezi și „Granulomatoza Wegener“), în care un proces patologic similar vasculitic – în general prin mecanism imun – are loc la nivel pulmonar și renal. În alte cazuri, sângerarea în spațiul alveolar are o bază nonimună, ca de exemplu hemoragiile alveolare toxice, hemosideroza pulmonară, unele hemopatii maligne cu determinări pulmonare, stenoza mitrală etc. În tabelul I, sunt sintetizate principalele condiții etiologice care pot fi cauze de hemoragii alveolare pulmonare difuze.

Mecanismul patogenic al sângerării alveolare variază de la o situație etiologică la alta. De ex. în sindromul Goodpasture sângerarea se datorește injuriei peretelui capilar pulmonar produsă prin lezarea colagenului de tip

TABELUL 1

**Cauze de hemoragie alveolară pulmonară (modificat după Prakash BS, 1998)**

- 
1. Hemosideroza pulmonară
  2. Glomerulonefrite rapid progresive
    - Sindrom Goodpasture
    - Fără anticorpi anti GBM
    - Nefropatie cu IgA
    - Poliarterită microscopică
    - LES
    - Granulomatoza Wegener
    - Purpura Henoch-Schönlein
  3. Alte vasculite
    - Boala Churg-Strauss
    - Boala Behçet
    - Crioglobulinemia mixtă esențială
  4. Boli maligne pulmonare
    - Leucemii
    - Limfoame
    - Sarcom Kaposi
    - Metastaze
  5. Transplant de măduvă osoasă
  6. Hemoragie alveolară toxică
    - (D-Penicilamina, izocianati, anhidrida trimelică, nitrofurantoin, mitomicină, hidrocarburi, anticoagulante).
  7. Stenoza mitrală
  8. Alte cauze:
    - Anemia hemolitică microangiopatică
    - Purpura trombotică trombocitopenică
    - Boala venooclusivă pulmonară
    - Pneumonia „de ventilator“
    - Pneumonii la pacienți cu imunodepresie
- 

IV de către autoanticorpi. În sindroamele vasculitice hemoragia alveolară se produce prin capilarită, iar în stenoza mitrală hemoragia alveolară este urmarea hipertensiunii capilare pulmonare.

Gradul de hemoragie alveolară este de asemenea variabil și poate fi apreciat pe date clinice, radiologice și funcționale.

Hemoptiziile și scăderea hematocritului se întâlnesc în SHA semnificative, dar ele sunt nespecifice sub raport etiologic. De asemenea relativ nespecifice sunt și infiltratele radiologice difuze, apărute relativ recent și care nu se datoresc unor cauze infecțioase.

Multe din hemoragiile alveolare difuze sunt expresia unui sindrom pulmonar, care asociază modificări pulmonare și glomerulonefrită rapid progresivă. Explorarea funcțională renală și studiile serologice pot descoperi o cauză imunologică de hemoragii alveolare difuze. În această direcție sunt utile cercetarea anticorpilor antinucleari, anticorpilor față de citoplasma neutrofilelor (ANCA), anticorpilor antimembrană bazală glomerulară (anti-GBM), complementul seric etc.

Bronhoscopia și lavajul bronhoalveolar pot fi efectuate, chiar la pacienții relativ severi, pentru excluderea etiologiilor infecțioase și găsirea de argumente pentru diagnostic. Un test diagnostic relativ fidel, chiar pentru cazurile de diagnostic limită, îl constituie estimarea procentajului de siderofage (macrofage încărcate cu hemosiderină), din totalul de macrofage alveolare obținute după lavaj bronhoalveolar. Testul este pozitiv pentru hemoragii alveolare, când siderofagele constituie cel puțin 20% din celule.

Biopsia pulmonară pentru evaluarea SHA difuză este controversată, datorită riscului ei la pacienți fragili și cu rezerva pulmonară limitată. Modificările histologice sunt similare, indiferent de condiția etiologică subsecventă. Spațiul alveolar este umplut cu eritrocite, iar microvasculatura are leziuni de capilarită, caracterizate prin infiltrație neutrofilică în capilare, leucocitoclazie și necroze ale pereților capilari.

Aceste leziuni sunt nespecifice și se întâlnesc în SHA difuză complicând boli imune. Macrofage încărcate cu hemosiderină, care se găsesc în spațiul alveolar și în interstițiu, reflectă episoadele anterioare de hemoragii alveolare. Aproape, de regulă, biopsia pulmonară nu este necesară pentru diagnosticul de sindrom de hemoragie alveolară.

Lista bolilor care se însoțesc de SHA difuză este mare. Mai importante sunt sub aspect clinic, patogenetic și terapeutic: sindromul Goodpasture (boala cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară), vasculitele necrotizante sistemice, glomerulonefritele rapid progresive idiopatice (pauci-imune), bolile de collagen vasculare, transplantul de măduvă osoasă, hemoragiile alveolare după expunerea la agenți exogeni sau medicamente și hemosideroza pulmonară idiopatică.

## SINDROMUL GOODPASTURE

Sindromul Goodpasture (SG) sau boala antimembrană bazală glomerulară este prototipul de sindrom pulmo-renal; el se manifestă prin hemoragii alveolare difuze și glomerulonefrită rapid progresivă. Atât afectarea pulmonară cât și cea renală se datoresc prezeței anticorpilor citotoxici anti GBM și depozitelor lineare ale acestora de-a lungul membranelor bazale alveolare și glomerulare. În clinică triada: hemoragie pulmonară (hemoptizii, infiltrate pulmonare), glomerulonefrită și prezența de anticorpi antimembrană bazală glomerulară (anti GBM), reprezintă elemente decisive pentru diagnostic.

**Etiopatogenie.** SG este numai parțial cunoscută. Afecțiunea este rară și se întâlnește mai ales la bărbații tineri, fumători. Se pare că fumatul inițiază un grad de alterare pulmonară sau inflamatorie, care favorizează hemoragiile alveolare. În istoricul recent al bolii se pot găsi o infecție respiratorie virală sau inhalarea de hidrocarburi sau solvenți organici (hidrocarburi halogenate, etilenglicol etc.). Aproximativ 80% din pacienți sunt pozitivi pentru antigenul de histocompatibilitate HLA-DR<sub>2</sub>.

Sub raport *imunopatologic*, elementul esențial îl constituie formarea de anticorpi anti-GBM față de antigenul Goodpasture (lanțul  $\alpha_3$  al collagenului

tip IV), care este un constituent al membranelor bazale alveolare și glomerulare. Stimulii pentru formarea de anticorpi anti-GBM sunt necunoscuți, dar foarte probabil sunt implicați factorii de mediu și cei genetici. Factorii de mediu probabil produc injurie a membranei bazale, creșterea permeabilității celulare și expunerea antigenului Goodpasture și consecutiv răspuns al celulelor T-helper cu formarea de anticorpi IgG. Printr-o reacție încrucișată, explicată prin similitudinea structurală antigenică, anticorpii anti GBM se depun linear pe membranele bazale ale capilarelor alveolare și glomerulare, inducând hemoragii alveolare și inflamație glomerulară. Depunerea adițională de complement se produce numai la aproximativ 60% din cazuri. Nivelul anticorpilor circulanți anti GBM nu se corelează strict cu severitatea manifestărilor pulmonare și renale. De asemenea complementul seric este normal și complexe imune circulante absente.

**Histologic**, modificările pulmonare constau în hemoragii intraalveolare diseminate, urmate de apariția macrofagelor încărcate cu hemosiderină. Poate exista de asemenea o minimă îngroșare a structurilor interstițiale, dar nu se găsesc leziuni de vasculită. La nivel renal, rareori glomerulii sunt normali; mai frecvent se găsesc leziuni de glomerulonefrită necrotizantă cu formare de semilune sau uneori de glomerulonefrită focală proliferativă. Studiile în imunofluorescență relevă depozite lineare tipice de anticorpi anti GBM, însoțite variabil și de depunere de C<sub>3</sub>, dar nu depozite nodulare, electronodense.

**Tabloul clinic** este dominat de manifestările pulmonare. Bolnavii au tuse, hemoptizii și dispnee variabilă. Hemoptiziile pot fi mici și intermitente, sau pot fi importante. Ca urmare a hemoptiziilor repetate și severe, apare anemia cu aspect feripriv. Examenul fizic pulmonar nu relevă nici un element caracteristic.

Manifestările renale inițial sunt clinic absente, dar apar ca proteinurie sau microhematurie. În câteva zile sau chiar săptămâni se dezvoltă un tablou de glomerulonefrită rapid progresivă, cu insuficiență renală recentă și cu evoluție rapidă.

Bolnavii pot avea uneori manifestări generale: febră, dureri articulare, pierderea ponderală.

**Explorările paraclinice** vizează componentele esențiale ale SG: pulmonar, renal, imunologic.

*Examenul radiologic pulmonar*, totdeauna patologic, arată infiltrate pulmonare, de mărime variabilă, bilaterale și difuze, adesea simetrice, respectând vârfurile și unghiurile costofrenice. Leziunile infiltrative tind să fie rapid rezolutive în 2-3 zile, sau pot persista până la 2 săptămâni, în raport cu importanța și recurența hemoragiilor alveolare. Dacă infiltratele sunt mari, *explorarea funcțională* poate releva scăderea volumelor pulmonare și un grad de hipoxemie. Cercetarea *capacității de difuziune* pentru CO arată o creștere continuă, dacă se efectuează repetat. Aceasta se datorește creșterii preluării de CO de către sângele intraalveolar. Testul poate fi folosit pentru monitorizarea progresiunii sângerării pulmonare.

Sechestrarea de fier pulmonar, poate fi obiectivată prin *scintigrafia pulmonară* cu Fe 59. În spută se găsesc macrofage încărcate cu hemosiderină.

*Explorarea renală* arată existența unui sindrom urinar nefritic și, inițial, cu o funcție renală normală. În câteva săptămâni sau chiar mai rapid, apar oligurie, retenție azotată progresivă, anemie microangiopatică. Biopsia renală cu imunofluorescență este metoda optimă pentru precizarea diagnosticului. La examenul histologic se găsește o glomerulonefrită proliferativă cu formarea de semilune și depozite lineare de IgG de-a lungul membranelor bazale glomerulare. Acest ultim aspect este patognomonic pentru SG. În cazul în care biopsia renală identifică leziuni proliferative cu formarea de semilune la mai mult de 50% din glomeruli, se estimează că evoluția este gravă.

*Explorarea imunologică* este concludentă în aproximativ 90% din cazuri, demonstrând prezența de anticorpi circulanți anti GBM. Acest tip de anticorpi sunt identificați și prin biopsie renală sau pulmonară, prin depunerea lor lineară la nivelul membranelor bazale.

**Diagnosticul diferențial** al SG include bolile care asociază un sindrom renopulmonar și în principal granulomatoza Wegener, vasculite sistemice, LES, unele glomerulonefrite rapid progresive cu hemoragie pulmonară dar fără anticorpi anti GBM, hemosideroza pulmonară idiopatică. Prezența afectării altor organe sau țesuturi, în afară de plămân sau rinichi, ca de exemplu: vasculite, sinovite, neuropatii, sugerează că hemoragiile alveolare nu sunt produse prin SG.

**Evoluția SG** este variabilă și este corelată cu precocitatea diagnosticului și gradul afectării funcționale renale. În etapa de început, severitatea bolii depinde de extensia hemoragiilor pulmonare și gradul hipoxemiei, pentru ca ulterior pe primul plan să revină boala renală progresivă, adesea fulminantă. Bolnavii corect tratați pot avea remisiuni lungi, clinice și biologice. Cu terapia modernă, mortalitatea este sub 30%.

**Tratamentul SG** este complex și prelungit. În prezent terapia recomandată este o combinație de plasmafereză (pentru a elimina anticorpii circulanți anti-GBM) plus agenți imunosupresori/citotoxici (pentru a suprima sinteza de anticorpi).

Plasmafereza este obligatorie – terapie standard – și trebuie începută cât mai precoce, pentru a reduce riscul insuficienței renale severe. Ea se efectuează la 3-5 zile, până la ameliorarea clinică (hemoragiile pulmonare se reduc rapid) și până când anticorpii anti GBM din ser devin absenți.

Terapia imunosupresivă/citotoxică se asociază de regulă plasmaferezei. Inițial se administrează puls-terapie cu metilprednison (1 g/zi timp de 3 zile), care este continuat de prednison per os (1 mg/kg/zi) și ciclofosamidă (2 mg/kg/zi). Evoluția favorabilă clinică și dispariția din ser a anticorpilor anti GBM se realizează în medie, la 8 săptămâni.

Recurența tardivă, după un tratament corect este rară.

În caz de progresiune a insuficienței renale sub terapie, este indicată dializa renală, nefrectomia și transplantarea renală. Recidiva bolii pe transplantul renal este probabilă dacă nivelul anticorpilor anti GBM este ridicat; din această cauză transplantul va fi amânat până la dispariția anticorpilor.

## GLOMERULONEFRITA RAPID PROGRESIVĂ IDIOPATICĂ (GNRPI)

Tabloul clinic al GNRPI este similar cu al altor tipuri de GNRPI, ca de exemplu în sindromul Goodpasture, în LES sau vasculite necrotizante. În acest tip de glomerulonefrită în 20% din cazuri se găsesc complexe imune în ser și în țesutul renal, dar în majoritatea cazurilor complexe imune sunt absente (glomerulonefrită pauci-imună). Insuficiența renală progresivă se dezvoltă în săptămâni sau luni și aproape 75% din bolnavi necesită dializă.

*Afectarea pulmonară*, cu producerea de hemoragii alveolare se întâlnește la 20-50% din cazuri. Manifestările pulmonare pot fi minime (numai infiltrate pulmonare evidențiate radiologic); la unii pacienți se pot întâlni însă hemoptizii, dispnee, infiltrate pulmonare tranzitorii, coexistând cu manifestări de insuficiență renală progresivă.

În GNRPI și sindrom de hemoragie alveolară sunt prezenți, până la 70% din cazuri, anticorpi anticitoplasmă de neutrofil (ANCA). De obicei, prezența acestor anticorpi se asociază cu vasculită necrotizantă în rinichi și plămâni.

Tratamentul GNRPI, însoțit sau nu de hemoragie alveolară, are o componentă importantă de empirism. Regimurile terapeutice includ corticosteroizi (în doze mari), medicația imunosupresivă/citotoxică și plasmafereză, separat sau în diverse combinații.

Infuzia intravenoasă de imunoglobuline ar produce o ameliorare rapidă în vasculitele necrotizante produse prin anticorpi anticitoplasmă de neutrofil, inclusiv reducerea rapidă a nivelului acestor anticorpi.

## VASCULITELE NECROTIZANTE SISTEMICE

Hemoragiile alveolare sunt întâlnite drept complicații în granulomatoza Wegener și poliarterita microscopică sau, mai rar, în sindromul Behçet, crio-globulinemia mixtă și alte vasculite necrotizante sistemice. Acestea ar fi responsabile de 40-50% din sindroamele de hemoragii alveolare difuze.

Modificarea histologică principală în hemoragiile alveolare difuze din vasculite este constituită de capilarita pulmonară, aspect histologic nespecific. Vasculita arteriolelor și a marilor vase nu este prezentă.

Tratamentul este cel al vasculitelor necrotizante, cu puls terapie de corticosteroizi (metil prednisolon 1 g/zi, timp de 3 zile) pentru formele fulminante de hemoragie alveolare și terapie orală prelungită cu ciclofosamidă și corticosteroizi.

## BOLILE COLAGEN VASCULARE

Bolile collagen-vasculare și în special LES, realizează între 10-30% din sindroamele pulmo-renale. Hemoragiile alveolare sunt o complicație comună în LES; ele se întâlnesc însă sporadic și în poliarterita reumatoidă, scleroza sistemică, polimiozită și dermatomiozită.

Hemoragiile alveolare difuze complică, de obicei, LES activ (febra, se-rozita, artrita), dar în unele cazuri pot fi unica manifestare a unui LES nediagnosticat anterior.

La fel ca în alte sindroame de hemoragie alveolară, rezultatele biopsi-ilor pulmonare sunt nespecifice, arătând hemoragii alveolare și focare de ca-pilarită. În unele cazuri se pot însă găsi depozite granulare de C3 și IgG, su-gerând depunerea de complexe imune.

Puls-terapia cu metil prednisolon este prima opțiune terapeutică în sin-droamele de hemoragie alveolară difuză severe. Pentru cazurile mai puțin grave, tratamentul indicat îl reprezintă corticosteroizii în doze mari. Pentru pacienții care nu răspund la corticosteroizi, se va indica plasmafereza sau medicație imunosupresivă/citotoxică.

## TRANSPLANTUL DE MĂDUVĂ OSOASĂ

Pacienții care fac transplant de măduvă osoasă – pentru hemopatii maligne sau tumori solide – pot dezvolta hemoragii alveolare pulmonare. Complicația survine la aproximativ 20% din pacienți, este extrem de gravă, cu o mortalitate între 50% și 80%.

Majoritatea cazurilor survin la aprox. 2 săptămâni după transplantul de măduvă osoasă, pacienții prezentând hemoptizii (rar), febră, dispnee, tuse neproductivă, hipoxemie și infiltrate alveolare difuze sau focale (la ex. radi-ologic). În formele complete se realizează un tablou de insuficiență respira-torie acută.

Etiologia hemoragiilor alveolare este, foarte probabil legată de injuria difuză a microvasculaturii pulmonare prin chimioterapie și iradiere, urmată de un răspuns inflamator celular intens.

Tratamentul recomandat este cu doze mari de corticosteroizi (metil pred-nisolon i.v. 125-250 mg la 6 ore pentru 3-5 zile).

**Alte cauze de SHA.** Hemoragiile alveolare toxice se întâlnesc după expunerea la unele gaze sau administrarea de medicamente.

*Administrarea de Penicilamina-D*, în doze relativ mari (până la 2 g/zi) și pentru durată prelungită (peste 1 an) se poate însoți de hemoragii alveo-lare. Hemoragiile alveolare severe se asociază cu glomerulonefrită; această asociație de patologie pulmo-renală sugerează o boală indusă prin complexe imune.

*Inhalarea de pulbere* sau particule de anhidridă trimelică – componentă a rezinelor epoxidice – poate produce mai multe manifestări pulmonare, din-tre care cea mai severă este hemoragia alveolară. Boala se manifestă prin tuse, hemoptizii, dispnee, greață și infiltrate pulmonare difuze. În majoritatea cazurilor apare un sindrom anemic. Ansamblul modificărilor patologice regre-sează rapid, după încetarea expunerii la substanțe toxice.

*Limfangiografia* se poate complica cu hemoragii alveolare, la 2-5 zile de la procedura diagnostică. Cazurile pot fi grave, cu evoluție letală.

## HEMOSIDEROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Hemosideroza pulmonară idiopatică este o afecțiune de cauză neprecizată caracterizată prin hemoptizii repetate, anemie feriprivă și modificări radiologice infiltrative tranzitorii. Sângerările pulmonare repetitive la nivel alveolar se produc prin mecanism microvascular și ele antrenează anemie feriprivă cronică, încărcarea macrofagelor alveolare cu hemosiderină și fibroză pulmonară difuză. Boala se întâlnește aproape exclusiv la copii.

**Etiopatogenia** hemosiderozei pulmonare idiopatice este necunoscută. A fost invocat un mecanism imunologic pe baza asociației mai frecvente cu purpura trombocitopenică idiopatică și anemia hemolitică autoimună. La 1/2 din cazuri se găsesc în ser nivele crescute de IgA sau anticorpi față de laptele de vacă. Totuși, complexe imune serice sunt absente, iar la nivelul capilarelor pulmonare nu se evidențiază modificări compatibile cu depunere de complexe imune sau anticorpi anti MB. Alți factori implicați sunt infecțiile virale, o tulburare primară a celulelor epiteliale din căile respiratorii sau un defect structural al capilarelor pulmonare.

**Histologic**, în faza acută sunt prezente hemoragii intraalveolare difuze, dar fără modificări structurale ale pereților alveolari. În stadiu cronic, la nivel alveolar se găsesc macrofage încărcate cu hemosiderină, iar interstițial hemosiderină și fibroză nespecifică.

**Tabloul clinic** este variabil și se aseamănă parțial cu sindromul Goodpasture. De obicei boala începe în copilărie și se manifestă prin tuse, hemoptizii repetate, unele masive și adesea dispnee. Examenul fizic este necaracteristic, dar examenul radiologic relevă opacități infiltrative alveolare, bilaterale, slab delimitate, situate în special în lobii inferiori. Modificările radiologice sunt rezolutive în 2-3 săptămâni, după încetarea hemoptiziilor. Odată cu recurența hemoragiilor pulmonare apare anemie tipic feriprivă, datorită în special sechestrării fierului în parenchimul pulmonar și incapacității sale de a fi utilizat pentru sinteza hemoglobinei.

Evoluția clinică a bolii se poate întinde pe ani de zile, cu remisiuni și recăderi. La copii se întâlnesc însă și forme grave, cu mortalitate de 30-50% la o urmărire de 3 ani. La adulți, în stadiul evoluat și cronic al bolii, hemoptiziile sunt rare sau absente și manifestările dominante sunt dispneea – prin fibroză pulmonară – și anemia feriprivă cronică.

**Examenul radiologic** evidențiază aspect de fibroză pulmonară, cu micronoduli situați predominant în câmpurile inferioare și uneori adenopatie hilară. Aspectul radiologic micronodular sau reticulonodular, nu este explicat de o afecțiune cardiacă.

**Explorarea funcțională pulmonară** pune în evidență o reducere a volumelor pulmonare și a transferului de gaze prin membrana alveolocapilară. În stadii avansate, dacă bolnavul nu decedează prin hemoptizii importante, se pot găsi modificări ale gazelor sanguine, cu aspect de insuficiență respiratorie cronică.



**Diagnosticul** se bazează pe datele clinice, radiologice și prezența unui număr mare de macrofage încărcate cu hemosiderina în spută și în lichidul de lavaj bronhoalveolar. Având în vedere raritatea cazurilor, diagnosticul de hemosideroză pulmonară idiopatică este un diagnostic de excludere; trebuie eliminate alte cauze de hemoragii alveolare repetate (sindrom Goodpasture, vasculite necrotizante, boli de collagen etc.) prin explorări serologice extensive, urmărirea pe termen lung și eliminarea altor etiologii alternative.

**Tratamentul** este nespecific și simptomatic. Hemoptiziile repetate și anemia feriprivă necesită adesea transfuzii. Deși nu există o bază imunologică se pot încerca corticosteroizi și medicamente citotoxice, cu rezultate îndoielnice.

Tratamentul cu corticosteroizi poate fi prescris pe termen lung (6-12 luni), în special pentru a preveni recrudescența bolii. Plasmafereza nu pare a avea vreun rol, întrucât nu sunt prezenți anticorpi circulanți.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- KELLY P.T. – Goodpasture syndrome: molecular and clinical advances, *Medicine*, 1994, 73, 171.
- LEATHERMAN J. – Autoimmune diffuse alveolar hemorrhage, *Clin.Pulm.Med.*, 1994, 1, 356.
- LYNCH J.P. et al. – Syndromes of unknown etiology – În „Textbook of Pulmonary Disease” Baum G.L. et al. (Eds.) – 6-th edition, Lippincott-Raven, 1998.
- TURNER A.N. et al. – Goodpasture’s disease and Alport’s syndromes, *Annu. Rev.Med.*, 1996, 47, 377.



## CAPITOLUL XV

# TUBERCULOZA

Prof. Dr. E. CORLAN

Epidemiologia și etiopatogenia tuberculozei .....	349	Tuberculoza aparatului digestiv...	401
Introducere .....	349	Tuberculoza cutanată .....	402
Epidemiologia tuberculozei .....	351	Patologia micobacteriană la infecții HIV.....	402
Etiologia tuberculozei .....	362	Tuberculoza la infecții HIV.....	402
Investigația bacteriologică pentru tuberculoză .....	368	Patologia cu micobacterii atipice la infecții HIV .....	407
Patogeneza tuberculozei .....	371	Alte boli actinomicotice .....	409
Imunologia tuberculozei .....	379	Tratamentul tuberculozei .....	410
Clinica tuberculozei .....	384	Introducere .....	410
Clasificarea tuberculozei .....	384	Medicamente antituberculoase .....	412
Tuberculoza aparatului respirator ...	386	Isoniazida .....	412
Tuberculoza primară .....	386	Rifampicina .....	414
Tuberculoza secundară .....	390	Pirazinamida .....	417
Tuberculoza extrapulmonară .....	396	Etambutolul .....	418
Tuberculoza sistemului nervos central .....	397	Aminoglicozide .....	419
Tuberculoza ganglionară.....	398	Regimuri terapeutice .....	421
Tuberculoza uro-genitală .....	399	Regimurile standard .....	423
Tuberculoza osteoarticulară .....	400	Bibliografie selectivă .....	431

## EPIDEMIOLOGIA ȘI ETIOPATOGENIA TUBERCULOZEI

### INTRODUCERE

Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă cu evoluție cronică și largă răspândire în populație (în marea majoritate a țărilor lumii) care, netratată sau incorect tratată, are o fatalitate importantă. Afectând preponderent populația adultă în cei mai productivi ani ai vieții, determină, direct și indirect (economic), serioase consecințe sociale. Pentru combaterea ei sunt consumate substanțiale resurse financiare.

Boala însoțește omenirea de la începuturile evoluției ei, prezența tuberculozei fiind documentată prin identificarea de leziuni tuberculoase atât în vertebre de om neolitic în Europa cât și la mumiile unor ființe care au trăit în variate regiuni ale planetei noastre, cu multe mii de ani înainte.

Tuberculoza este considerată azi ca cea mai importantă boală transmisibilă în lume, pentru că anual se înregistrează peste 10 milioane noi îmbolnăviri, dintre care 4-5 milioane cazuri cu mare contagiozitate, iar numărul lor crește continuu, mai ales datorită exploziei demografice. În ciuda faptului că este o boală curabilă, practic ea este în prezent cauza a mai mult de 3 milioane decese. Deși incidența tuberculozei a înregistrat în multe țări un declin semnificativ, constant și de lungă durată – trezind speranța unei posibile eradicări a bolii într-un viitor mai apropiat, cel puțin în țările dezvoltate – global, problema tuberculozei a crescut în amploare. Contribuie la aceasta, alături de explozia demografică și recenta pandemie de infecții HIV/SIDA care este cel mai potent factor favorizant al tuberculozei cunoscut vreodată. OMS estimează pentru anul 2000 un număr de 12-18 000 000 infectați HIV, din care 5-6 000 000 bolnavi SIDA.

În România, incidența tuberculozei a înregistrat un declin relativ constant și continuu între anii 1950-1980, ceea ce a dus la un justificat climat de încredere. După o perioadă de stagnare între anii 1981-1988, în prezent se înregistrează o creștere marcată de la an la an. Nivelul atins în anul 1998 (113,9 ‰) este mai mare decât cel înregistrat în anul 1975, situație care reprezintă o „întoarcere în trecut” cu peste 20 de ani.

Evaluarea la scară națională a rezultatelor tratamentelor antituberculoase aplicate în țara noastră, în anul 1997, au relevat un procent de rezultate favorabile (negativări persistente la un an de la începutul tratamentului) de numai 70,6 %. Restul (aproape fiecare al 3-lea bolnav) este constituit din cazurile care au dispărut din urmărirea dispensarelor, au întrerupt tratamentul înainte de împlinirea a minimum 5 luni (13,6 %), s-au repositivat (9,0 % eșecuri precoce) sau au decedat (4,6 %).

Retratamentul eșecurilor este dificil fie datorită chimiorezistenței bacililor (preexistentă sau dobândită) fie, atunci când bacilii tuberculoși continuă să fie sensibili, pentru că este vorba de o subpopulație de pacienți auto-selecționată cu disponibilitate redusă de complianță la tratament. Proporția de cazuri rezolvate prin retratament este din ce în ce mai redusă la următoarele tentative terapeutice. În timp, dintre aceste cazuri se selecționează bolnavii eliminatorii de germeni cu rezistență la medicamentele antituberculoase majore (MDR), care sunt cazuri practic incurabile și care continuă să constituie surse de contagiune de foarte lungă durată, cel mai adesea până la deces. Ele sunt la originea infecțiilor și îmbolnăvirilor cu chimiorezistență primară.

Ambele categorii de bolnavi (bolnavii nerezolvați cu primul tratament administrat și bolnavii cronic eliminatori de bacili, adesea chimiorezistenți) sunt numeroase în țara noastră și constituie un fond important de surse suplimentare de infecție, cu acțiune de lungă durată. Acesta constituie un element suplimentar de gravitate al endemiei tuberculoase din România.

Elementele semnalate mai sus justifică atenția particulară acordată acum tuberculozei. Deoarece combaterea tuberculozei nu se poate face decât integrat în cadrul activității întregii rețele sanitare, neputând fi numai apanajul activității specialiștilor pneumologi, este evidentă necesitatea diseminării largi a cunoștințelor de bază ale acestui domeniu medical.

## EPIDEMIOLOGIA TUBERCULOZEI

Pentru a cunoaște amploarea răspândirii oricărei boli într-o populație și dinamica ei în timp este indispensabilă o standardizare a elementelor de informație statistică: definiții, tehnici de măsurare, variabile esențiale și intervale de raportare. Acestea sunt premise obligatorii pentru planificarea de măsuri sanitare și stabilirea efectului aplicării lor. Definițiile trebuie să fie simple, recunoscute și larg cunoscute, conservându-se nemodificate perioade cât mai îndelungate de timp pentru a permite comparații valabile. Este necesar un limbaj comun pe plan internațional.

**Definiții.** *Tuberculoza:* este boala, adică prezența de manifestări clinice și/sau radiologice determinate de răspunsul organismului gazdă față de multiplicarea bacilului tuberculozei (bK). În mod ideal, etiologia trebuie confirmată bacteriologic sau histopatologic.

*Infecția tuberculoasă:* este infecția latentă cu bK, în sens de formă subclinică (fără manifestări clinice, radiologice sau bacteriologice).

*Cazul de tuberculoză:* este bolnavul cu tuberculoză la care medicul specialist consideră necesar și începe un tratament antituberculos; în această situație este obligatorie înregistrarea și declararea statistică a bolnavului.

Conform definiției europene a cazurilor de tuberculoză declarabile se includ:

- *cazuri cu tuberculoză confirmată,* sunt bolnavii cu localizare pulmonară a bolii la care etiologia bolii a fost probată prin cultivarea de bacili aparținând complexului *M. tuberculosis* din spută. În țările în care nu se efectuează culturi bK, se acceptă drept caz confirmat de tuberculoză bolnavul la care s-au identificat bacili acid-alcoolo rezistenți (baar) prin examen microscopic al sputei;

- *alte cazuri de tuberculoză:* celelalte cazuri la care sunt întrunite următoarele două elemente:

- ♦ aprecierea clinicianului că simptomele și semnele clinice/radiologice ale pacientului sunt compatibile cu tuberculoza;

- ♦ decizia acestuia de a administra o cură completă de tratament antituberculos.

Din punct de vedere al antecedentelor terapeutice se diferențiază:

- *Cazul nou:* bolnavul cu tuberculoză care nu a primit niciodată un tratament antituberculos. Nu se consideră tratament antituberculos administrarea unuia sau mai multor medicamente antibacilare administrate pentru o durată mai scurtă de o lună sau cu viză profilactică;

– *Cazul readmis (recădere, reîmbolnăvire)*: este bolnavul care prezintă un nou puseu de tuberculoză activă dar a făcut anterior un tratament anti-tuberculos în urma căruia a fost considerat vindecat. Reînceperea tratamentului implică o nouă înregistrare și declarare statistică cu *reincluderea cazului în incidență*.

**Rezervorul principal de infecție: răspândirea în populație.** Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă răspândită în întreaga lume, de aceea se poate vorbi de o „pandemie“. Deoarece numărul de îmbolnăviri este relativ constant pe întreg parcursul unui an și variază puțin (lent) de la un an la altul, tuberculoza se manifestă ca o afecțiune endemică. Aceasta se explică prin faptul că:

- boala are o infecțiozitate redusă (nereușind să se răspândească într-un interval scurt de timp la întreaga populație receptivă);
- imunitatea determinată de infecție nu este absolută;
- sursele își păstrează potențialul de transmisie (dacă nu sunt în totalitate identificate și anihilate printr-un tratament eficace) perioade îndelungate de timp (boală cronică) și, mai ales, deoarece
- relația infecție-îmbolnăvire este variabil decalată în timp: numai aproximativ 10% din persoanele infectate se îmbolnăvesc, jumătate din îmbolnăviri apar în primul an de la infecție în timp ce restul apar ulterior, pe parcursul vieții persoanei infectate, ades după intervale de zeci de ani, astfel încât o cohortă infectată la un anumit moment asigură apariția spontană de noi surse de infecție decenii de-a rândul.

Ocazional, pe fondul acestei persistențe endemice, mai ales în zone geografice sau în colectivități în care endemia este redusă, tuberculoza poate îmbrăca aspecte **epidemice**, în sensul de extindere explozivă la un număr mai mare de contacti. Se vorbește de o *microepidemie tuberculoasă* în situația în care, într-un focar, sunt prezente simultan (în interval de un an) cel puțin 3 cazuri de tuberculoză sau în situația în care unei surse i se atribuie apariția a cel puțin 40 viraje tuberculinice. Microepidemiile se înregistrează de obicei în colectivități cu receptivitate mare (copii de vârste mici, saloane cu bolnavi imunodeprimați etc.).

### **Indicatori epidemiometrici**

Pentru a putea măsura extinderea endemiei tuberculoase într-un teritoriu, a o compara cu alte teritorii, a determina dinamica ei în timp, spontan sau ca efect al unor măsuri aplicate, evaluând astfel și valoarea acestora, se folosesc informații statistice codificate sub forma de „indicatori epidemiometrici“.

*Mortalitatea* reprezintă numărul de decese atribuite tuberculozei în interval de un an, la 100 000 locuitori. Este cel mai vechi indicator disponibil deoarece înregistrarea deceselor și a cauzei lor a fost una din primele informații statistice în majoritatea țărilor.

Nu trebuie confundată cu letalitatea (fatalitatea), care reprezintă proporția de decese (datorate tuberculozei) la 100 de bolnavi, în cadrul unei anume cohorte urmărite unul sau mai mulți ani.

Introducerea chimioterapiei antituberculoase a modificat profund atât fatalitatea bolii cât și mortalitatea prin tuberculoză, asigurând supraviețuirea multora dintre bolnavi, chiar nevindecați.

De aceea, utilitatea ca indicator epidemiometric a mortalității prin tbc s-a redus, fiind acum necesare detalii ca: vârsta în momentul decesului, intervalul dintre diagnostic și deces sau situația bacteriologică a bolnavilor premergător decesului. Depinde de consemnarea corectă a cauzei de deces în evidențele statistice primare (certificate de deces).

Figura 1 ilustrează dinamica mortalității prin tuberculoză în România în ultima jumătate de secol, perioadă în care sunt disponibile date relativ coerente.

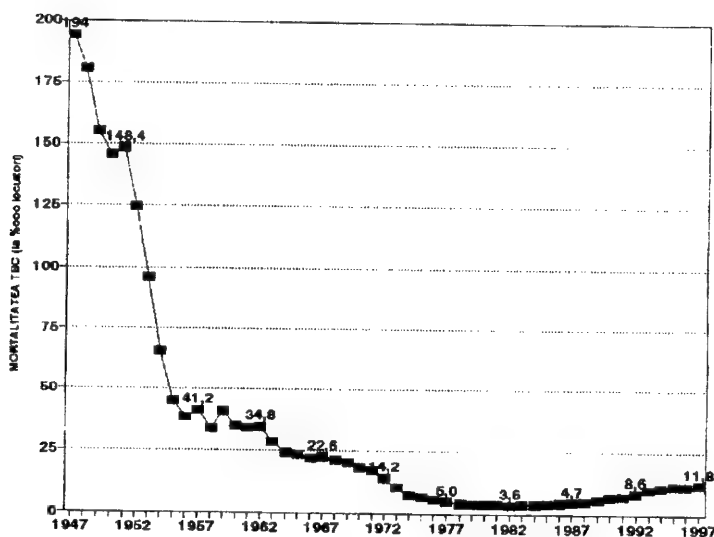


Fig. 1. – Mortalitatea prin tuberculoză în România în ultimii 50 de ani.

După o primă perioadă de scădere rapidă a mortalității, de la aproape 200 ‰ în anul 1947, la valori sub 100 ‰ începând cu anul 1953 și sub 25 ‰ începând cu anul 1964, mortalitatea a înregistrat o scădere lentă dar relativ constantă până în anul 1982, când s-a atins cea mai redusă valoare (3,6 ‰) din țara noastră.

După acest an are loc o inversare a dinamicii cu valori care depășesc 10 ‰ în anul 1993 și ating 11,8 ‰ în 1997, similar valorii din anul 1973, ceea ce poate fi interpretat ca un regres cu aproximativ 25 de ani.

Figura 2 prezintă mortalitatea prin tuberculoză în anul 1995 în profil teritorial (pe județe) și în funcție de sex. Ea permite să se identifice diferențele mari la nivel teritorial, mortalitatea de 11,3 ‰ la nivel național (în centrul graficului: „RO”) reprezentând media ponderată dintre valori ale mortalității care acoperă intervalul de la 21,1 ‰ (județul Giurgiu: „GR” în

extremitatea stângă a figurii) la 4,0 ‰ (județul Sibiu: „SB” în extremitatea dreaptă, județele fiind aranjate în ordine descrescătoare a valorilor mortalității tbc).

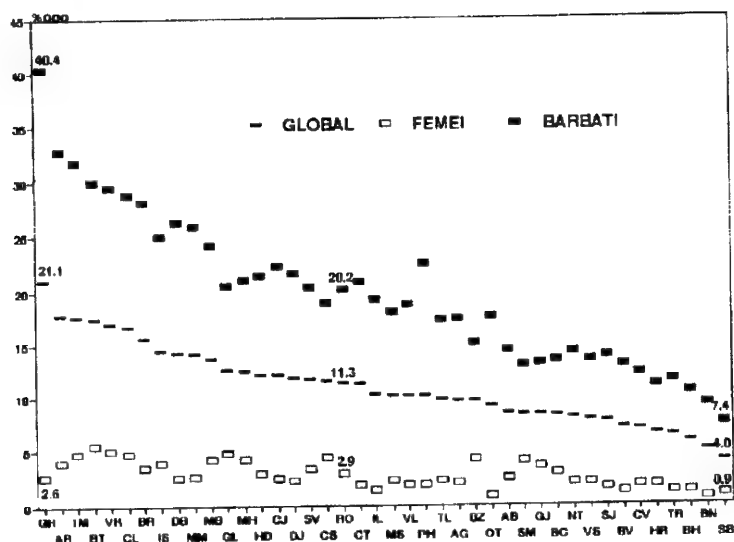


Fig. 2. - Mortalitatea prin tuberculoză în județele din România, 1995 (global și pe sexe).

Același grafic demonstrează și diferențe mari în funcție de sex, mortalitatea prin tuberculoză fiind semnificativ mai mare la bărbați; astfel mortalitatea se distribuie pe o scară de valori cuprinsă între 40,4 ‰ (județul Giurgiu) și 7,4 ‰ (jud. Sibiu), cu o medie națională de 20,2 ‰. La femei valorile sunt net mai reduse, media națională (2,9 ‰) ponderând valorile pe o scară de la 5,5 ‰ (județul Botoșani: BT) la 0,6 ‰ (județul Bistrița-Năsăud: BN).

*Incidența*, numită și morbiditate, este numărul de îmbolnăviri și reîmbolnăviri apărute în interval de un an într-un anumit teritoriu, exprimate ca proporție la ‰ locuitori. Cum, în cele mai multe situații, momentul exact al îmbolnăvirii nu poate fi precizat, indicatorul se bazează pe proporția de cazuri noi și readmise *declarate* în anul calendaristic respectiv.

Incidența se calculează separat pentru:

- cazurile pozitive în microscopie (mari eliminatori de germeni și principalele surse de contagiune în practică);
- cazurile confirmate bacteriologic numai prin culturi;
- cazurile de tuberculoză pulmonară neconfirmată bacteriologic;
- cazurile de tuberculoză extrapulmonară;
- cazurile de reîmbolnăvire (recăderi).



Detalierea în funcție de sex, grupe de vârste și analiza comparativă în diverse teritorii sau de la un an la altul oferă multe informații esențiale pentru deciziile de sănătate publică.

Figura 3 prezintă valorile incidenței tuberculozei în anul 1996, în 50 % din cele 51 țări ale regiunii Europa a OMS (datele pentru Georgia nu au fost incluse în grafic deoarece ele reflectă probabil prevalența bolii în anul 1996).

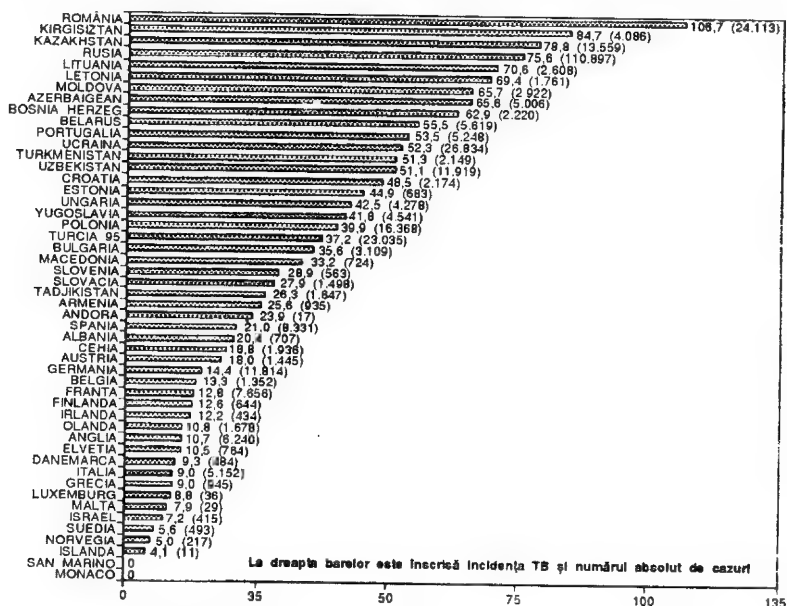


Fig. 3. -- Incidența tuberculozei în România și în alte țări ale regiunii Europa a OMS, 1996.

În cele 51 de țări ale acestei regiuni au fost declarate în anul 1996 un număr de 315 892 cazuri de tuberculoză (8,3 % din totalul de 3 805 063 declarate pe plan mondial, în același an, la OMS).

Incidența a fost sub 20 ‰ în 21 țări industrializate din vestul continentului (plus Cehia și Israelul) și a avut valori superioare în 29 de țări din estul regiunii (plus Spania și Portugalia). Dintre acestea, în 8 țări incidența a depășit 50 ‰ iar în România a depășit 100 ‰.

Dacă în 11 din țările industrializate din vestul Europei incidența tuberculozei a avut valori foarte mici (sub 10 ‰ în anii 1995 și 1996), în estul regiunii, în special în țări din fosta Uniune Sovietică (unde realitatea endemiei este recunoscută abia acum), valorile incidenței depășesc adesea 50 ‰.

România ocupă un loc aparte, ea figurând constant cu una din cele mai ridicate valori de-a lungul ultimilor 50 ani. În celelalte continente, valorile incidenței tuberculozei sunt mari, cu toate dificultățile de identificare și notificare a cazurilor.

Cea mai ridicată incidență se înregistrează în Africa (270 ‰ locuitori), deși, ca număr absolut de îmbolnăviri, Asia de sud-est (1 380 341 cazuri în 1995 și 1 481 017 cazuri în 1996) și vestul Pacificului (774 850 cazuri în 1995 și 940 336 cazuri în 1996) ocupă în prezent primul loc (datorită densității foarte mari a populației).

Figura 4 ilustrează scăderea constantă, durabilă și amplă a incidenței tuberculozei în România între anii 1950 și 1978: de la 492,7 la 67,9 ‰ locuitori (de 7,25 ori, adică o reducere la 13,8 % din valoarea inițială). De notat că începând cu anul 1961 în incidență sunt incluși și bolnavii readmiși în evidență.

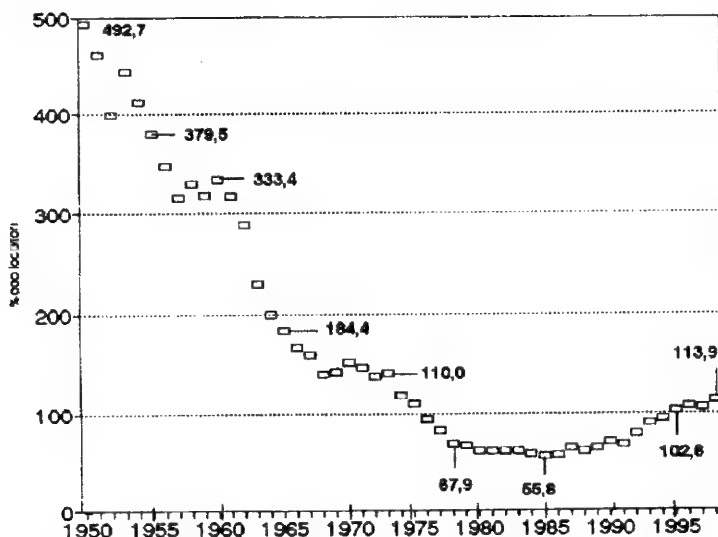


Fig. 4. - Dinamica incidenței tuberculozei în România între 1950-1998.

Cea mai redusă valoare a fost înregistrată în anul 1985: 55,8 ‰.

Figura 5 prezintă dinamica incidenței tuberculozei în România în ultimii 15 ani, separând incidența cazurilor noi și a recidivelor. Este evidentă creșterea proporțională a ambelor componente ale incidenței globale în intervalul reprezentat, ceea ce aduce incidența anului 1998 la un nivel similar anului 1976 (recrudescență a endemiei tuberculoase).

În figura 6 este prezentată amploarea variației incidenței în profil teritorial, folosind pentru exemplificare valorile anului 1997. Județele fiind ordonate în ordine crescătoare a incidenței, se vede că evantaiul valorilor se întinde de la 32,9 ‰ în județul Covasna până la 141,6 Giurgiu. Această distribuție justifică programe teritoriale diferențiate pentru controlul tuberculozei și priorități în funcție de nivelul endemiei.

În figura 7 este prezentată incidența tuberculozei în funcție de vârstă și sex. S-a ales, pentru exemplificare, situația din România în anul 1997. Se

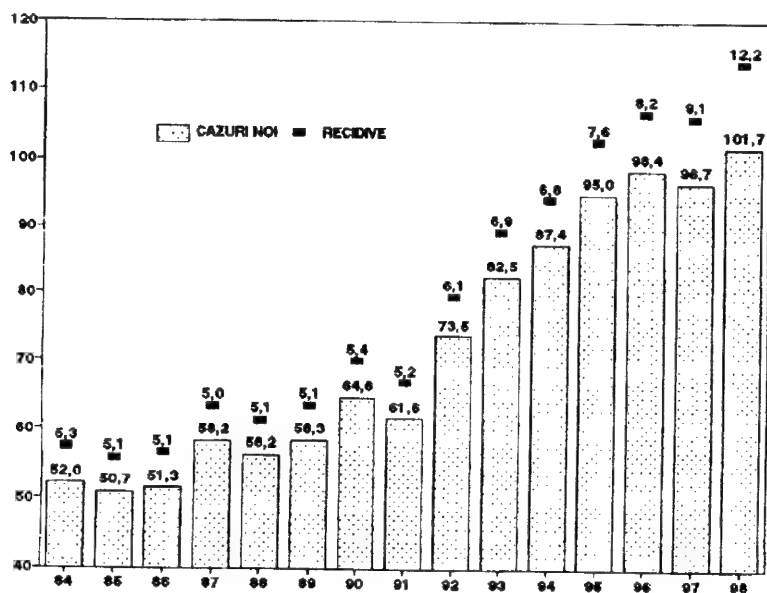


Fig. 5. – Incidența cazurilor noi și readmise în România în ultimii 15 ani (1984-1998).

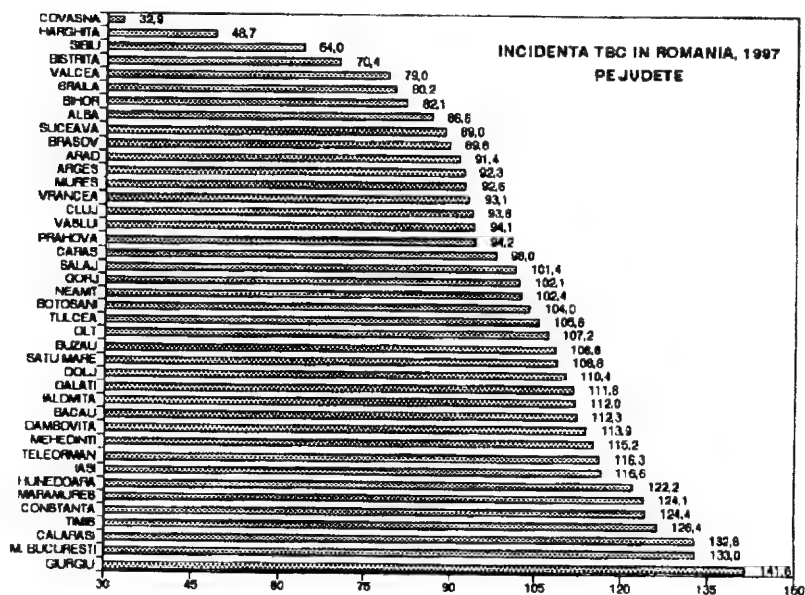


Fig. 6. – Incidența tuberculozei în profil teritorial în 1997.

constată valori similare la ambele sexe până la pubertate. După aceasta, incidența este semnificativ (de peste trei ori) mai mare la bărbați. Se identifică

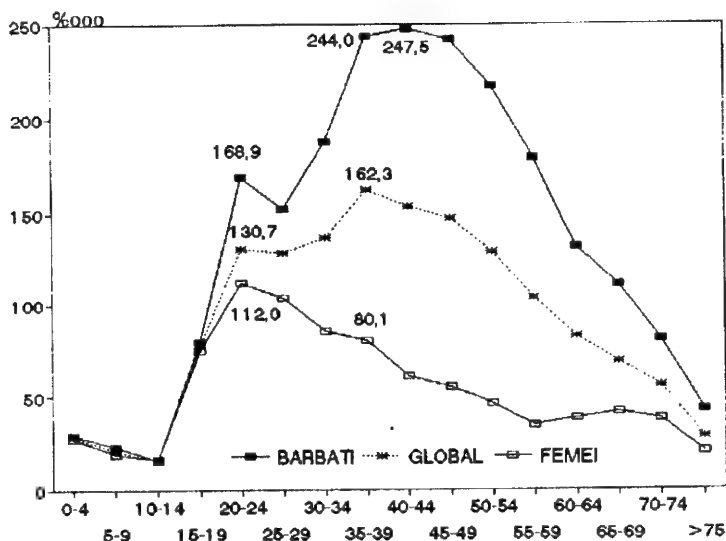


Fig. 7. - Incidența tuberculozei după vârstă și sex în România, 1997.

pe grafic un prim vârf (supramorbiditate juvenilă) preponderent în cazul incidenței la femei, la care la grupa de vârstă 20-24 ani se înregistrează cea mai înaltă incidență (112,0 ‰).

Deși un croșet de incidență este prezent în anul 1997 la această grupă de vârste și la bărbați (168,9 ‰), la aceștia incidența atinge cele mai ridicate valori la vârstele la maximă activitate socială (35-50 ani), cu o incidență de 247,5 ‰ la grupa 40-44 ani.

Este evident caracterul de medie ponderată care caracterizează incidența globală.

Profilul în funcție de vârstă al incidenței prezentat mai sus este caracteristic țărilor cu endemie mare (peste 20 ‰), la care patogenie îmbolnăvirile apar preponderent ca urmare a unor numeroase infecții recente.

În celelalte țări, incidența crește progresiv cu vârsta și atinge valorile cele mai mari la bătrâni (tuberculoze de reactivare a unor infecții foarte vechi).

În figura 8 este prezentată incidența surselor în anul 1996, în Europa. Prima cifră din dreapta coloanei fiecărei țări reprezintă numărul absolut de surse (cazurile de tuberculoză a aparatului respirator pozitive microscopic – mării eliminatori de bacili). După semnul egal este notată densitatea acestor surse la 100 000 locuitori (incidența). În fine, în paranteză este înregistrată incidența globală a tuberculozei în anul respectiv.

Compararea valorilor marcate în grafic ilustrează pregnant gravitatea endemiei din țara noastră atât prin numărul mare de cazuri sursă (peste 11 000) cât și prin ponderea pe care acestea o reprezintă în incidență.

**Prevalența tuberculozei** reprezintă numărul de cazuri de tuberculoză (conform unei anume definiții sau îndeplinind anumite criterii) existente într-o

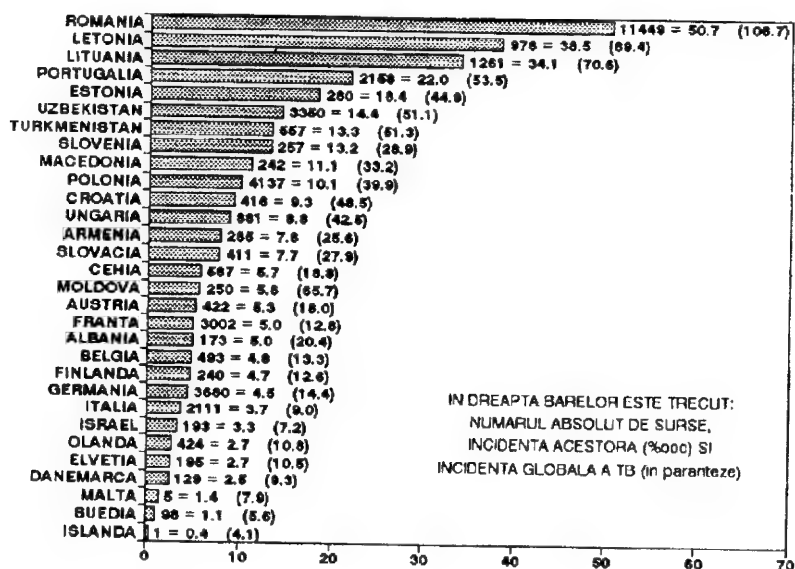


Fig. 8. – Incidența surselor de contagiu în țările regiunii Europa, în anul 1996.

populație la un moment anume; se exprimă la 1 000 de locuitori. Dat fiind că tuberculoza este o boală cu evoluție cronică, pe o durată care depășește un an calendaristic prevalența este mai mare decât incidența, într-un raport care variază cu eficacitatea tratamentelor administrate și cu criteriile adoptate pentru diagnosticul de „bolnav vindecat”.

Prevalența cazurilor pozitive (mai ales a celor pozitive în microscopie) reflectă mai corect decât incidența mărimea rezervorului principal al endemiei într-un teritoriu. În prevență se regăsesc toate cazurile (noi și readmise) din incidența anului respectiv plus un surplus variabil de cazuri din incidența anilor anteriori. Raportul dintre prevalență și incidență reflectă gradul de acoperire și eficiența chimioterapiei în anii precedenți.

În țările în care declararea tuberculozei nu este obligatorie sau nu există un sistem de raportare și evidență statistică bine pus la punct, anchetele de prevalență (efectuate periodic pe eșantioane reprezentative de populație) sunt singura modalitate de a obține informații despre amploarea endemiei tuberculoase și detalii despre distribuția ei în diferite subgrupuri din populație.

În țările cu un sistem de depistare, raportare și urmărire a bolnavilor relativ bine stabilit (cum este și țara noastră), prevalența tuberculozei poate fi ușor determinată prin „bilanțul” dintre influxul de cazuri (nou depistate, readmise în evidență sau imigrate în teritoriu) și „efluxul” de bolnavi (prin deces, vindecare sau mutare din teritoriu).

**Indicatorii epidemiologici bazați pe testul tuberculinic.** a) *Prevalența infecției.* Reprezintă proporția de reactori (teste tuberculinice pozitive ca urmare a unor primoinfecții naturale) la suta de persoane de o anumită vârstă,

testate. Prevalența infecției cumulează rata anuală de infecții realizate în cohorte respectivă pe parcursul anilor de viață. Dacă riscul anual de infecție a fost constant, el poate fi apreciat împărțind prevalența infecției la vârsta cohortei analizate. Se poate determina numai la populația (sau pe eșantioanele) care nu au fost niciodată supuse BCG. Prevalenței infecției la diferite grupe de vârste permite o apreciere a mecanismelor de fiziogeneză a îmbolnăvirilor la respectivele grupe de vârste.

b) *Riscul anual de infecție (incidența infecției)*: reprezintă proporția din populație (procentual) care a fost infectată (sau reinfectată) cu bacilul tuberculozei în decurs de un an. Numit și „rata anuală de infecție” sau „risc anual mediu de infecție tuberculoasă (RAI)” este considerat cel mai fidel indicator epidemiometric pentru nivelul și dinamica unei endemii tuberculoase. Pentru stabilirea valorii acestui indicator în teritorii în care se aplică pe scară largă vaccinarea BCG, este obligatorie existența unui eșantion reprezentativ de populație infantilă exclus cel puțin în primii 6-7 ani de viață de la administrarea vaccinului BCG.

Determinarea riscului mediu anual de infecție tuberculoasă se poate face printr-o metodă directă sau indirect.

*Metoda directă* constă în retestarea tuberculinică a aceluiași grup de persoane după un interval definit de timp (1, 2 sau mai mulți ani), stabilindu-se proporția persoanelor la care s-a înregistrat o conversie (viraj) tuberculinic în intervalul dintre cele 2 testări și raportând-o la intervalul dintre testări. Este expusă erorilor legate de repetarea testării: variații de tehnică în efectuarea și citirea testului și amploarea efectului booster al celei de a doua testări. Metoda are avantajul de a putea fi utilizată simultan atât pentru stabilirea valorii indicelui epidemiometric, cât și pentru identificarea persoanelor infectate în vederea aplicării unor măsuri profilactice adecvate și a fost utilizat sub formă de campanii, pe scară largă, după cel de al doilea război mondial. Dificultatea fundamentală este necesitatea unui număr mare de subiecți care trebuie retestați „în totalitate” la un interval „definit” de timp. De exemplu, un RAI de 1% înseamnă surprinderea a 100 viraje tuberculinice într-un grup de 10 000 subiecți, retestați integral la o dată precisă cu mai puțin de 450 absenți sau rezultate neinterpretabile la o a doua testare.

*Metoda indirectă* constă în stabilirea RAI mediu în anume ani calendaristici, pe baza prevalenței infecției la anumite vârste, în ani calendaristici diferiți. Pentru a stabili RAI pe baza seriilor de date privind prevalența infecției sunt necesare calcule complexe, care au în vedere atât variația riscului în funcție de vârsta subiectului (după o anumită vârstă și în funcție de sexul acestora), cât și modificările riscului de la un an calendaristic la altul.

În prezent sunt disponibile metode simplificate de determinare utilizând tabele cu valori precalculate.

În țara noastră, datorită aplicării pe scară națională a vaccinării BCG, determinarea acestui risc nu poate fi încă efectuată.

**Surse ocazionale de contagi:** patogenitatea bacilului tuberculozei pentru animale. Bacilii tuberculozei mamiferelor (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) determină îmbolnăviri la o largă varietate de mamifere, dintre

care unele specii domestice sau sălbatice pot constitui rezervoare sau surse de infecție pentru om.

Deși patogenitatea lor diferă în funcție de specie, la cele mai multe specii (om, alte primare, unele copitate sălbatice) boala produsă de speciile complexului *M. tuberculosis* se manifestă similar, agentul cauzal neputând fi determinat prin aspectul morfo- sau histopatologic, ci numai bacteriologic.

*Tuberculoza bovideelor.* Înainte de introducerea programelor de control și eradicare a tuberculozei la bovidee, prevalența infecției era foarte mare (50%); ea continuă să fie importantă încă în unele zone din Africa și America de Sud, în timp ce în majoritatea țărilor din Europa și America de Nord se înregistrează numai ocazional epizootii.

Agentul cauzal este cel mai ades *M. bovis*, care se transmite, mai probabil pe cale digestivă, prin apă sau hrană contaminate (secrețiile bronșice ale bovideelor sunt uzual înghițite; bacilii se elimină cu fecalele contaminând solul, hrana și apa). Este posibilă și transmiterea pe cale aeriană; bacilul a fost izolat din secrețiile nazale la bovidee tuberculin-pozitive; în cazurile cu leziuni pulmonare progresive, în stadii avansate, bovideele prezintă dispnee și tuse. Transmiterea congenitală sau prin alăptare (dat fiind existența de leziuni genitale, uterine sau mamare la animale bolnave) nu poate fi ignorată, dar este incidentală.

Boala evoluează asimptomatic până în stadii finale, astfel încât diagnosticul se bazează pe pozitivitatea testului tuberculinic (injectare în plica caudală sau în zona cervicală) urmată de identificarea bacilului în fecale sau în leziuni.

*Tuberculoza porcinelor.* Poate fi consecința infecției pe cale digestivă cu *M. tuberculosis*, care determină localizări ganglionare relativ limitate (cu focare de caseificare în ganglionii submandibulari sau mezenterici).

*M. bovis* determină leziuni progresive, porcul fiind considerat cel mai susceptibil animal domestic față de îmbolnăvirea cu *M. bovis*; ele se localizează ganglionar (abdominal și/sau toracic), pulmonar și hepatosplenic. *M. avium* poate determina infecții similare ca manifestări cu *M. tuberculosis* (cu leziuni limitate ganglionar).

Caii sunt relativ rezistenți, deși pot fi infectați atât cu *M. tuberculosis* cât și cu *M. bovis*, numai ultimul tip de bacil determinând boală, cu localizări în ganglionii mezenterici, ficat, mai rar splină, plămân, rinichi.

Ovinele și caprinele domestice sau sălbatice pot fi infectate cu *M. tuberculosis*, dar fiind relativ rezistente nu se îmbolnăvesc. Infecțiile cu *M. bovis* sau *M. avium* determină, pornind de la adenopatii mezenterice prin infecție pe cale digestivă, leziuni evolutive cu localizări multiple: ganglionare, pulmonare și hepato-splenice, prin diseminare.

Felinele, atât pisicile cât și felinele mari în captivitate, răspund la infecția micobacteriană similar caprinelor și pot fi eventual surse de contagiu pentru alte animale sau om.

Caninele au susceptibilitate similară omului, se infectează pe cale aeriană sau digestivă atât cu *M. tuberculosis* cât și cu *M. bovis*, realizând leziuni de tip exsudativ, localizate în plămâni, ficat, rinichi, rar în pleură sau peritoneu.

## ETIOLOGIA TUBERCULOZEI

**Bacilul tuberculozei.** A fost identificat de Koch în 1882 și este acum numit *Mycobacterium tuberculosis*. Este inclus taxonomic, alături de un numeros grup de alte specii strict patogene, oportuniste sau exclusiv saprofite, în genul *Micobacteria*, din familia *Mycobacteriaceae* a ordinului *Actinomycetales*.

În tabelul I sunt prezentate diferitele familii ale ordinului *Actinomycetales*, genurile care compun aceste familii, precum și unele dintre speciile acestora, selecționate pentru frecvența mai mare cu care sunt izolate de la bolnavi. Este consemnată de asemenea denumirea bolilor datorate acestor germeni.

TABELUL I

## Ordinul Actinomycetales

Familia	Genul	Specii	Imbolnăvirea la om
Actinomycetaceae	<i>Actinomyces</i> <i>Arahnia</i>	<i>A. israeli</i> <i>A. propionica</i>	Actinomicoze
Mycobacteriaceae	Micobacteria	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. leprae</i>	Tuberculoza Micobacterioze Lepra
Nocardiaceae	<i>Nocardia</i> <i>Micropolispora</i>	<i>N. asteroides</i> <i>M. faeni</i>	Nocardioze Alveolite alergice
Thermoactinomycetaceae	<i>Thermoactinomyces</i>	<i>T. vulgaris</i>	Alveolite alergice
Thermomonosporaceae	<i>Thermomonospora</i>		Alveolite alergice
Streptomycetaceae	<i>Streptomyces</i>	<i>S. albus</i>	Actinomicoze

Speciile genului *Micobacteria*, denumite curent micobacterii, au în comun următoarele caractere:

- sunt bacili subțiri, drepti sau ușor încurbați;
- imobili (nu au flageli, fimbrii sau pili);
- nu formează endospori, spori sau capsulă;
- sunt slab grampozitivi;
- sunt acid-alcoolo-rezistenți (AAR);
- se multiplică lent, adică au un timp de generație neobișnuit de lung.

Acid-alcoolo-rezistența are caracter definitoriu pentru genul *Mycobacterium*, deși este ocazional întâlnită în grade variate, la specii din genuri înrudite: *Nocardia*, unele corynebacterii, la spori bacteriani ori fungici. Ea reflectă atât dificultatea de colorare, cât și cea de a-i decolora ulterior cu un amestec de acid-alcool. Se datorează structurii peretelui celular cu permeabilitate redusă față de pătrunderea sau extragerea prin difuziune a diverselor molecule: coloranți de tip anilinic sau substanțe pentru sinteza citoplasmatică necesară creșterii și diviziunii celulare. Se explică astfel printr-un anume grad de „impermeabilitate” și ritmul lent de multiplicare specific micobacteriilor.



Acid-alcoolo-rezistența depinde de integritatea peretelui celular, nu de viabilitatea celulei; bacilii „morți“ conservă AAR. Se explică astfel rezultatele bacteriologice de tip *frotiu pozitiv* – *cultură negativă*: bacili identificabili microscopic dar incapabili de a se multiplica pe mediile de cultură. Acești bacili *non-viabili* limitează utilitatea examenului microscopic în aprecierea evoluției tuberculozei sub tratament.

Timpul de generație este intervalul mediu între două diviziuni celulare succesive, apreciat prin timpul necesar pentru dublarea numărului de germeni la o populație bacteriană în condiții optime de multiplicare, adică în faza de multiplicare logaritmică. El este semnificativ mai lung la micobacterii decât la toate celelalte specii bacteriene, fiind de 18-24 ore pentru *M. tuberculosis* (la care primele colonii identificabile cu ochiul liber pe mediul de cultură apar după minim 21 zile de la inoculare) și de 4-5 ore la micobacterii saprofite „cu creștere rapidă“, care dezvoltă colonii în interval de 4-7 zile de la inoculare, în timp ce flora bacteriană comună (germenii pio-geni) se multiplică la 15-30 minute.

**Clasificarea micobacteriilor.** Numele genului *Mycobacteria* vine de la *Myces* = ciupercă, *mucegai* și *bacterion* = bastonaș în lb. greacă. A fost propus de Lehmann și Newman în 1896 (având în vedere aspectul de „peliculă de mucegai“ sub care apare cultura de *M. tuberculosis* pe mediul lichid) pentru a reuni agenții cauzali ai leprei și tuberculozei (numiți la acea vreme *Bacterium leprae* și *B. tuberculosis*). De atunci au fost identificate peste 50 noi specii, marea majoritate saprofite, multiplicându-se în mediul înconjurător în special în ape, mlaștini, pe soluri umede sub strat de mușchi sau frunze moarte etc.

Genul *Mycobacteria* (tabelul II), unicul gen al familiei *Mycobacteriaceae*, este constituit preponderent din specii saprofite multiplicându-se liber

TABELUL II

**Genul *Mycobacteria***

Micobacterii cu creștere lentă:

- Specii strict patogene<sup>1</sup>
  - Complexul *M. tuberculosis*
    - \* *M. tuberculosis*
    - \* *M. bovis*
    - \* *M. africanum*
  - *M. leprae*
- Grup: fotocromogene
  - *M. kansasii*
  - *M. marinum*
  - *M. simiae*
  - *M. asiaticum*
- Grup: scotocromogene:
  - *M. scrofulaceum*
  - *M. szulgai*
  - *M. gordonae*

TABELUL II (continuare)

- ♦ Grup: necromogene
  - Complexul *M. avium*
    - \* *M. avium*
    - \* *M. intracellulare*
    - \* *M. paratuberculosis*
    - \* *M. lepraemurium*
  - *M. ulcerans*
  - *M. malmoense*
  - *M. xenopi*
  - *M. gastri*
  - *M. shimoidei*
  - *M. haemophilum*
  - Complex *M. terrae*

Micobacterii cu creștere rapidă:

- ♦ Grup I noncromogene:
  - *M. fortuitum*
  - *M. chelonae*
- ♦ Grup II termofile:
  - *M. smegmatis*
  - *M. phlei*
  - *M. thermoresistibile*
- ♦ Grup III scotocromogene:
  - *M. flavescens* etc.
- ♦ Grup IV altele:
  - *M. vaccae*
  - *M. aurum*
  - *M. novum*
  - *M. austroafricanum*
  - *M. rhodesiae*

<sup>1</sup> Celelalte grupe de micobacterii cuprind specii exclusiv saprofite sau specii facultativ patogene pentru om (oportuniste).

Speciile oportuniste majore, agenți cauzali comuni ai micobacteriozelor, sunt tipărite în acest tabel cu caractere italice (aplicate).

Speciile oportuniste minore foarte rar (incidental, implicate ca agenți etiologici) și speciile saprofite (ocasional izolate din prelevate biologice, dar lipsite de semnificație clinică specii contaminante) sunt tipărite cu litere de rând (obișnuite). Diferențierea dintre aceste ultime categorii este incertă și se modifică permanent.

În mediul exterior, unele capabile să determine ocazional îmbolnăviri la om, mai ales la persoane cu deficiențe imune. Cum adesea boala determinată de ele este foarte asemănătoare clinic, radiologic și histopatologic cu tuberculoza, bolile respective au fost numite „micobacterioze” pentru a sublinia o diferență esențială față de tuberculoză, micobacteriozele fiind lipsite de contagiozitate interumană. Numai câteva specii cu creștere lentă sunt strict patogene, multiplicându-se exclusiv în organismul omului (și al altor mamifere).

Genul are 2 subgenuri: cu creștere lentă și cu creștere rapidă, numite în funcție de timpul necesar apariției de colonii după inocularea unei sus-

pensii de micobacterii deja izolate. Timpul necesar pentru izolarea în primocultură poate fi uneori mult mai lung.

Comportamentul „oportunist” al unor specii obișnuit saprofite, care sunt patogene numai speculând deficiențele marcate de apărare ale organismului, este subliniat în activitatea clinică mai ales după extinderea epidemiei HIV și este legat de dificultățile mari în tratamentul lor. Cele mai multe din aceste specii au chimiorezistență naturală la multe din medicamentele disponibile. Izolarea acestor specii este dificilă, iar identificarea lor precisă necesită informații despre structura acizilor micolici din peretele celular, structura enzimatică sau antigenică, ori folosește tipajul fagic.

**Morfologie și structură.** Micobacteriile sunt bacili ușor încurbați cu dimensiuni de 3-10  $\mu$  lungime și 0,3-0,6  $\mu$  grosime, cu margini paralele și extremități rotunjite, frecvent dispuși în mici aglomerări (*M. tuberculosis* sub formă de „corzi șerpuite”). Deși morfologia variază de la specie la specie, ea nu poate fi utilizată pentru identificarea speciilor deoarece variațiile morfologice în sânul fiecărei specii legate de condițiile de multiplicare, sunt cel puțin la fel de ample; de exemplu, dimensiunea este net influențată de timpul de generație.

Micobacteriile sunt organisme pleomorfe – cu variabilitate morfologică; ocazional s-au descris forme cocoidale foarte mici (ultrafiltrabile prin filtre cu pori mai mici de 0,2  $\mu$ ) sau gigante, provenind din fragmentarea bacililor sau extrudate din aceștia, care pot fi considerate ca organisme potențial autonome, capabile – în condiții potrivite – să revină la forma bacilară standard. Sunt curenți acceptate și formele L, structuri sferice cu perete celular deficient, ne-acid-alcool-rezistente, forme morfologice ce apar în condiții particulare de dezvoltare; ele sunt capabile de reversie, adică pot regenera micobacterii cu morfologie tipică dacă li se asigură multiplicarea în medii favorabile.

Toate aceste observații au pus problema existenței unui ciclu vital și a unei posibile relații cu supraviețuirea îndelungată a micobacteriilor în condiții defavorabile și reluarea multiplicării după intervale extrem de lungi.

Interiorul celulei micobacteriene – *protoplastul* – e diferențiat în *citoplasmă* și *corp nuclear* bine definit deși nu este delimitat de o membrană nucleară; nu există un reticul endoplasmatic sau structuri echivalente mitocondriilor, dar se identifică organite membranoase *mesosomi*, *granule dense* (compuse din polifosfați) și *vacuole* electron-translucide (care stochează lipide). Atunci când au dimensiuni mari, succesiunile de zone dense și translucide determină un aspect granular sau zebraat (mai evident la *M. kansasii*).

Genomul micobacteriilor este intens studiat. S-au produs prin inginerie genetică „sonde DNA” pentru principalele specii: *M. leprae* și *M. tuberculosis*, cu ajutorul cărora se poate identifica o anumită tulpină (definită de prezența unei anume secvențe DNA cunoscute) sau evidenția cantități minime de DNA micobacterian în spută, lichidul cefalorahidian, ser sau țesuturi, ca atare, fie după o prealabilă multiplicare a lanțurilor originale prin tehnologia reacției de polimerizare în lanț.

Citoplasma este limitată spre exterior de o membrană citoplasmatică care o separă de peretele celular. *Peretele celular* al micobacteriilor are cea mai

complexă structură din cele cunoscute și un conținut foarte înalt de lipide (60%).

Stratul cel mai intern al acestui perete este constituit din *mureină* (un peptidoglican), macromoleculă în rețea constituită din lanțuri lungi de polizaharid solidarizate de lanțuri tetrapeptidice și conferă *celulei forma și rigiditatea*. Este componenta peretelui responsabilă de acțiunea adjuvantă a micobacteriilor în adjuvantul complet al lui Freund și conservă astfel de calitate chiar dacă este fracționată în fragmente mici, hidrosolubile.

TABELUL III

#### Structura micobacteriilor

##### 1. Protoplast

- Citoplasma
  - granule dense (polifosfați)
  - vacuole translucide (lipide)
- Corp nuclear (fără membrană)
- Membrana citoplasmatică

##### 2. Perete celular cu trei straturi:

- *Mureina*: un peptidoglican, format din lanțuri lungi de polizaharid (polimer de acid N-glicolil muramic, alternând cu N-acetil glucozamină) solidarizate de tetrapeptide (L-alanină, D-isoglutamină, acid meso-diaminopimelic și D-alanină)
- Un strat format din arabinogalactan + acizi micolici + sulfolipide + cord factor
- Micozide: peptidoglicolipide și fenolglicolipide.

În exteriorul stratului de mureină se află un strat de *arabinogalactan* ancorat de câte una din fiecare 10 molecule de acid N-glicolil muramic ale stratului precedent și prezentând spre exterior o împletitură densă de molecule de acizi micolici inserați la împletitura de arabinogalactan prin legături covalente cu moleculele glucidice de arabinoză ale acestuia.

Între extremitățile libere ale lanțurilor de acizi micolici, în partea opusă inserției lor în rețeaua macromoleculară de arabinogalactan, se află 2 clase importante de lipide, ambele conținând dizaharidul trehaloză; sulfolipidele (combinații de acid micoserolic și trehaloză) și cord factorul (dimicolat trehaloza).

Cel mai extern strat al peretelui celular este alcătuit de o împâslitură de filamente de lipide numite *micozide*, identificabile la microscopul electronic, cu rol biologic important: sunt specifice speciilor și chiar tulpinilor de micobacterii, determină morfologia coloniilor, uneori virulența, servesc ca locus receptor pentru bacteriofagi, și sunt determinanți antigenici esențiali. Pot fi considerate analoage structural și funcțional antigenelor O ale enterobacteriilor gramnegative. Grosimea stratului de micozide este mare la speciile de micobacterii patogene adaptate la parazitism celular, la care asigură protecție față de enzimele lizozomale din celulele fagocitare ale gazdei parazitare.

**Structura antigenică.** Antigenele micobacteriene sunt în mod extensiv studiate pentru identificarea sau clasificarea speciilor și pentru utilitatea clinică în diagnosticul infecției/simbolnăvirii cu micobacterii. Ele pot fi clasificate în *antigene solubile* (citoplasmatic) și *antigene insolubile*, legate de lipidele peretelui celular.

**Antigene solubile.** Dacă componentele obținute din celule micobacteriene distruse prin ultrasonare sunt analizate din punct de vedere imunologic în contact cu un antiser se identifică numeroase componente antigenice, variabile ca număr în funcție de sensibilitatea metodei de identificare utilizate. Astfel, imunoelectroforeza identifică 15 linii de precipitare, în timp ce prin imunoelectroforeza încrucișată se pot demonstra circa 90 antigene. Probabil numai o mică parte din aceste structuri antigenice sunt semnificative pentru răspunsul clinic față de micobacteriile întregi și vii care îl parazitează – fiind secretate ca atare de acestea – restul reprezentând artefacte.

Structura lor biochimică este variată. Antigenele solubile pot fi clasificate în 4 grupe:

**Grup 1:** antigene comune tuturor micobacteriilor. Un număr important din acestea pot fi identificate și la bacterii din genul *Nocardiae*, iar câteva sunt prezente și la membrii unor altor genuri vecine: *Corynebacterium* și chiar *Listeria*. Ele demonstrează apartenența la un același trunchi evolutiv și explică lipsa de specificitate a multor teste serologice propuse pentru tuberculoză.

**Grup 2:** antigene specifice micobacteriilor cu creștere lentă.

**Grup 3:** antigene specifice micobacteriilor cu creștere rapidă.

**Grup 4:** antigene specifice fiecărei specii în parte.

**Antigene insolubile (aglutinine).** Sunt reprezentate de componenta glucidică a micozidelor din exteriorul peretelui celular bacterian, par specifice fiecărei specii și chiar variante (tip) de micobacterii, dar nu pot fi valorificate diagnostic pentru identificarea micobacteriilor decât în cazul acelor specii care nu aglutinează spontan.

**Tuberculina.** Este un amestec complex și relativ bine standardizat de antigene micobacteriene, larg disponibil, utilizat curent pentru decelarea infecției tuberculoase, individual (diagnostic) sau populațional (stabilirea prevalenței și incidenței infecției). Pe parcursul timpului s-au utilizat următoarele preparate:

- ♦ **Old-tuberculin**, primul „antigen” micobacterian preparat de Koch (1891). Este un concentrat, obținut prin evaporare din filtratul mediului de cultură pe care s-au cultivat până la saturare *M. tuberculosis*. Conține un foarte bogat și complex amestec antigenic care pe lângă multe componente antigenice specific bacilare conține și antigene străine, provenind din mediul de cultură, responsabile de reacții nespecifice.

- ♦ **New tuberculin** (Koch, 1901) obținută prin suspendarea într-un amestec de apă-glicerină a mojaratului fin de corpi bacilari uscați în vid.

- ♦ **PPD-S derivatul proteic purificat** – SEIBERT preparat de Seibert (1941); este preparatul obținut prin precipitarea proteinelor din filtratul mediului de cultură veche de *M. tuberculosis*, concentrat la cald, cu soluție 50% sulfat de amoniu. Este adoptat ca Standard Internațional pentru PPD de tuberculină.

- ♦ **PPD-RT 23.** Este un lot (o șarjă) foarte mare de tuberculină purificată în 1958 pentru a asigura omogenitatea produsului antigenic folosit în studii epidemiologice în lumea întreagă. Din șarja inițială se prepară diluțiile necesare (care sunt etalonate) și se adaugă Tween 80 pentru a reduce ad-

sorbția pe sticlă (fiolă). Se utilizează curent 2 UI/doză, echivalentul a 5 UI PPD-S.

• *Sensitine* = preparate de tip antigenic obținute din culturi de micobacterii „atipice” (oportuniste sau saprofite) capabile să provoace reacții cutanate mai mari la gazdele infectate cu specia din care au fost preparate, în comparație cu reacția (încrucișată) provocată cu PPD. Sunt utilizate mai ales în cercetări epidemiologice.

## INVESTIGAȚIA BACTERIOLOGICĂ PENTRU TUBERCULOZĂ

Investigația bacteriologică oferă datele esențiale pentru diagnosticul etiologic, pentru stabilirea „evolutivității” și pentru aprecierea eficacității tratamentului administrat. Aceste informații stau la baza unor indicatori epidemiologici esențiali pentru monitorizarea evoluției endemiei tuberculoase și evaluarea acțiunilor de control.

**Recoltarea eșantioanelor examinate.** Expectorția este cel mai frecvent tip de eșantion patologic examinat. Ea trebuie să conțină secreții provenind din profunzimea arborelui traheobronșic și să fie lipsită de substanțe cu acțiune anti-micobacteriană. Dacă pacientul expectorează, medicul trebuie să îi explice cât de important este ca eșantionul recoltat de el să conțină secreții profunde ale arborelui bronșic, nu secreții orofaringiene sau secreții nazale drenate posterior. Dacă pacientul nu poate obține spontan un eșantion potrivit de spută colectată extemporaneu sau în decurs de 24 ore, i se va explica rațiunea și tehnica recoltării unui „eșantion matinal”.

În situația în care nu se obține un eșantion spontan, se indică inhalarea unor aerosoli calzi de soluție apoasă (hipertonică) NaCl 10-15% sau recoltarea matinală a secrețiilor gastrice („aspiratul sau spălătura gastrică”), într-un recipient conținând 100 mg  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

Alte tehnici utile sunt: „spălătura bronșică” = colectarea expectorației provocate de instilarea traheală a 5-10 ml soluție caldă de Xilină 1%, „aspiratul bronșic”, obținut cu ocazia unui examen fibro(bronho)scopic sau „lavajul bronho-alveolar”.

Deoarece bacilii nu sunt eliminați în secrețiile bronșice într-un ritm constant, se înregistrează adeseori variații mari ale numărului lor de la un eșantion la următorul. Din acest motiv este necesar ca rezultatul unui „examen bacteriologic” să fie sinteza informațiilor furnizate de o succesiune de 3 până la 5 produse. Un număr exagerat de mic de eșantioane conduce la o proporție inacceptabilă de rezultate „fals negative”, în timp ce un număr foarte mare de eșantioane favorizează „rezultate fals pozitive”. Pentru suspiciunea de tuberculoză cu alte localizări eșantioanele examinate pot fi reprezentate de: lichidul cefalo-rahidian, pleural, pericardic, ascitic sau sinovial obținute prin puncție, urină sau sângele (hemocultura este cea mai productivă metodă pentru identificarea micobacteriilor atipice, în special la bolnavii SIDA).

Fragmentele bioptice sunt de asemenea eșantioane utile pentru identificarea bacteriologică a bacilului tuberculozei.

**Examenul microscopic.** Frotiul se efectuează din fragmente cu aspect de cazeum. Acestea sunt culese cu ansa (prealabil „arsă” în flacără) din recipientul cu produs patologic, examinat pe fond negru în condițiile unei iluminări laterale cu o sursă puternică. Pentru a obține un frotiu convenabil, fragmentele sunt etalate pe lamă prin strivire energetică și repetată cu ansa sub o hotă transparentă care să protejeze operatorul față de riscul important de infecție pe care-l are această manevră.

Pentru produsele paucibacilare se recomandă efectuarea frotiului din sedimentul obținut prin centrifugarea produsului ca atare (pentru specimene lichidiene: LCR, urină, lichid pleural) sau „omogenizat” (lichefiat) în prealabil (sputa, aspiratele purulente) prin tratare cu soluții alcaline (NaOH), acide (HCl) sau prin autodigestie („enzime lizozomale”, prezente în produs).

După uscare la temperatura camerei, frotiul este „fixat” prin încălzire sau tratare cu alcool metilic.

**Colorația Ziehl-Neelsen.** Se face o primă colorare cu soluție de fuxină fenolată, 10 minute la cald (se încălzește lama la flacără până la emisiunea intensă de vapori, evitându-se fierberea colorantului pe lamă pentru că aceasta duce la depunerea de cristale de fuxină). După îndepărtarea soluției de fuxină prin vărsare și spălare, se face decolorarea frotiului cu amestec acid-alcool timp de 1-3 minute la temperatura camerei, care „extrage” colorantul din toate elementele prezente în frotiu cu excepția elementelor structurate „acid-alcool-rezistente”. După o nouă „spălare” cu apă se face „re-colorarea” cu albastru de metilen timp de 1-3 minute, la temperatura camerei.

Examinarea frotiului la microscop, utilizând obligatoriu obiectivul cu „imersie”, trebuie să scaneze în timp de aproximativ 10 minute, 100 câmpuri microscopice diferite, de pe toată suprafața frotiului.

O metodă alternativă de colorare la rece utilizează *Auramina O*, colorant „fluorescent” care permite identificarea structurilor acid-alcool-rezistente prin luminiscenta acestora în cursul examinării la microscop cu sursă de radiații în „ultraviolet”. Se examinează suprafețe mai mari de frotiu, bacilii putând fi identificați cu un obiectiv mai mic.

*Rezultatul „pozitiv” (dacă se identifică BAAR pe frotiu) trebuie exprimat semicantitativ.*

- ♦ 1-3 BAAR pe frotiu: „se repetă”;
- ♦ 3-9 BAAR pe frotiu: „se comunică cifra exactă”;
- ♦ 10-99 BAAR/100 câmpuri: (+);
- ♦ 1-9 BAAR/câmp: (++);
- ♦ 10 sau mai mulți BAAR/câmp: (+++).

Examenul microscopic are o sensibilitate redusă: este „pozitiv” numai la densități bacilare de cel puțin 10 000 BAAR/ml spută.

Specificitatea examenului microscopic este bună dacă se iau în considerare numai lamele cu mai mult de 2 BAAR pe 100 câmpuri examinate. Micobacteriile saprofite care poluează eventual frotiul pot duce la rezultate fals pozitive numai dacă se consideră ca atare lamele cu mai puțin de 3 BAAR/100 câmpuri examinate.

Utilitatea examenului microscopic pentru monitorizarea evoluției sub tratament este afectată de acid-alcoolo-rezistența cadavrelor bacilare („frotiu pozitiv – cultură negativă”).

Examenul microscopic are avantajul de a furniza rapid rezultatul, este simplu, ieftin, ușor repetabil și permite identificarea cazurilor înalt contagioase.

**Cultivarea *M. tuberculosis*.** Se utilizează curent însămânțarea pe mediu Lovenstein-Jensen. Metoda, deși costisitoare și pretențioasă tehnic, are avantajul unei sensibilități mai bune (este pozitivă pentru inocul din eșantioane cu 10-100 bacili/ml) și unei specificități mari (permite confirmarea viabilității bacilare, precizarea speciei și testarea sensibilității la concentrații determinate de medicamente antibacilare).

Eșantioanele obținute aseptice pot fi inoculate direct (după concentrare prin centrifugare), cele contaminate trebuie anterior prelucrate. În cazul expectorației, prelucrarea („omogenizarea”) urmărește simultan „fluidificarea” produsului și „decontaminarea” lui. Decontaminarea este optimă atunci când înlătură „cea mai mare parte a florei contaminate” fără a reduce semnificativ viabilitatea micobacteriilor conținute în eșantion. Este favorizată de prelucrarea promptă a eșantioanelor sau de conservarea la frigider atunci când nu pot fi prelucrate imediat.

Tuburile cu mediu de cultură însămânțate cu suspensii ale sedimentului de centrifugare a eșantioanelor „omogenizate” în prealabil, trebuie păstrate la temperatură (37°C) 21-60 zile. Ele sunt inspectate la 24 ore (pentru a înlătura tuburile pe care au apărut deja colonii ce reprezintă floră contaminată), la 7 zile (pentru a identifica coloniile prezente ca aparținând unor specii de micobacterii cu creștere rapidă), la 21, 45 și 60 zile (pentru a identifica prima apariție de colonii ale *M. tuberculosis*). Un rezultat negativ se poate elibera numai după 60 zile de la inoculare. Un rezultat pozitiv se poate consemna imediat ce s-au identificat colonii cu aspect caracteristic: culoare crem (fără pigment portocaliu), aspect rugos, conopidiform al suprafeței coloniei cu dezvoltare eugonică de tip „R” („rough”), frecventă la *M. tuberculosis*; aspect gleros, colonii netede de tip „S” („smooth”), mai frecvente la *M. bovis*.

Rezultatul pozitiv se exprimă „semi-cantitativ” conform unei convenții:

- mai puțin de 20 colonii/tub: „se comunică cifra exactă”;
- 20-100 colonii/tub: (+);
- peste 100 colonii izolate (numărabile): (++);
- colonii confluențe: (+++).

Se pot obține informații mai rapide dacă se examinează suprafața mediului cu lupa și se raclează coloniile imature din care se efectuează frotiu examinat microscopic standard (Ziehl sau „în fluorescență”).

O alternativă tehnică (foarte costisitoare însă) este identificarea (mai rapidă) a multiplicării micobacteriilor inoculate pe un mediu de cultură special (cu aminoacizi marcați radioactiv) prin măsurarea cantității de CO<sub>2</sub> marcat, degajat în cantitate proporțională cu numărul și ritmul de diviziune al micobacteriilor prezente, cu ajutorul unor truse BACTEC.



**Testarea sensibilității tulpinilor de micobacterii la medicamentele antituberculoase.** Este o metodă foarte costisitoare, foarte laborioasă, slab standardizată pe plan internațional, extrem de susceptibilă la minime erori de tehnicitate. Din această cauză și pentru că informațiile epidemiologice existente relevă o incidență redusă a chimiorezistențelor primare, antibiograma nu se execută de rutină pentru tulpinile izolate de la pacienți la prim tratament. Ea este obligatorie însă pentru tulpinile bolnavilor la care urmează să se înceapă un „re-tratament“.

Testarea se efectuează prin însămânțarea unor inocule standardizate, cu densitate convenabilă și egală de bacili, simultan pe tuburi cu mediu L.J. simplu (tuburi martor) și pe tuburi cu mediu L.J. în care s-au încorporat (înainte de coagularea mediului) cantități de medicament care să asigure în mediu o concentrație apropiată de concentrațiile medii plasmatice obținute la bolnavi cu dozele comune.

După incubarea la termostat, interpretarea constă în raportarea numărului de colonii pe tuburile cu diferite concentrații de medicament la numărul de colonii pe tuburile martor. Dacă raportul este de cel puțin 1%, tulpina este etichetată ca rezistentă. Nu pot fi luate în considerație antibiogramele la care tuburile martor s-au dezvoltat mai puțin de 50 colonii sau mai mult de 150.

Rezultate mai rapide se pot obține cu tehnica „antibiogramă pe lamă“ în care lame cu frotiuri standardizate sunt incubate 14 zile în medii lichide speciale, cu și fără medicament, și se identifică diferențele de multiplicare prin fixare, colorare și examinarea lamelor la microscop. Este și mai puțin fiabilă decât tehnica clasică și în plus nu se poate efectua decât pentru produsele intens bacilifere (pozitive la examen direct).

Există și tehnologii tip Bactec pentru testarea sensibilității.

## PATOGENEZA TUBERCULOZEI

**Transmiterea tuberculozei.** Ideea că tuberculoza este o boală familială, în sensul de „susceptibilitate moștenită“ prevalând asupra celui de boală infecțioasă și contagioasă (cu risc de contaminare mai mare în focarul intra-familial), este larg răspândită în sânul populației și defavorizează depistarea precoce, la primele simptome. Trebuie promovată în populație, cu orice prilej, ideea că:

- ♦ Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă cu *transmitere mai întotdeauna aeriană*.

- ♦ Principala sursă sunt bolnavii cu tuberculoză pulmonară, în special înainte ca boala lor să fi fost recunoscută și să se înceapă un tratament eficient.

- ♦ Ei elimină în spațiul înconjurător, mai ales (dar nu numai) prin tuse, unități infectante minuscule (invizibile) care sunt împrăștiate rapid în încăpere și plutesc aproape permanent în spațiul respectiv.

- ♦ Prin inhalarea unei astfel de particule se realizează infecția persoanelor sănătoase coabitând același spațiu.

Se acceptă azi ca *unitatea infectantă* este acea particulă cu dimensiuni foarte mici (*droplet nucleus*), sub 10 mm, care rezultă din uscarea rapidă în atmosferă a celor mai mici picături Pflügge. Acestea își reduc volumul, prin evaporarea apei, înainte de a se depune gravitațional și plutesc mult timp în aer, putând ajunge prin inhalare la nivelul unităților morfofuncționale terminale. Numai la acest nivel, bacilii pe care eventual îi conțin se pot multiplica. Particulele mai mari se impactează în (sau sedimentează pe) corvurul de mucus endobronșic și sunt eliminate prin mecanismul de epurare – transport mucociliar.

Particulele Pflügge sunt produse și eliminate cu ocazia expirurilor energice (tuse, strănut, râs, țipăt, cântat etc.) și, dacă provin de la bolnavi contagioși, conțin un număr infim (1-3) de bacili.

*Mijloace de combatere a infecțiozității spațiilor locuite de bolnavii contagioși.* Viabilitatea bacililor din particulele infectante este drastic redusă de *expunerea la radiații ultraviolete*. Această radiație este unul din cele mai importante mijloace de combatere a infecțiozității unei incinte. Ea se poate realiza fie pe calea clasică a asigurării unei bune expuneri la radiația solară (prin geamuri largi, convenabil plasate), fie pe calea utilizării unor surse suplimentare de radiații ultraviolete – produse industrial.

O altă metodă eficientă de reducere a infecțiozității unei incinte este *ventilația amplă și frecventă*. Ea intervine semnificativ când scăderea densității unităților infectante prin diluție este mare. Pentru aceasta este necesară ventilarea orară a unui volum de cel puțin 6 ori mai mare decât volumul încăperii.

*Infecții „ocasionale”.* În contextul datelor prezentate se înțelege că un mediu infectant nu poate fi decât un spațiu închis, unitățile infectante eliminate în spații exterioare nedeterminând infecție totală datorită diluției infinite.

Se utilizează noțiunea de „contagiu de stradă” pentru a explica infecții având la origine o sursă necunoscută, „poluând” alte spații decât cele frecventate curent de persoana infectată. În aceste situații trebuie să avem în vedere accesul în *spații închise* vizitate anterior de sursa necunoscută (mijloace de transport în comun, săli de spectacol, magazine etc.).

Se acceptă că tuberculoza este o boală infecțioasă deși infecția este posibilă prin inhalarea unei singure particule infectante. Experiența practică demonstrează că este necesară o perioadă relativ lungă de contact cu o sursă eliminatoare de bacili pentru a se realiza infectarea contactilor. Probabilitatea ca o particulă infectantă inhalată să ajungă într-un loc și într-un context în care să fie posibilă multiplicarea eficace a bacilului transportat de ea este mai redusă decât probabilitatea de a ventila aer conținând cel puțin o astfel de particulă.

*Sursele de infecție sunt cel mai adesea bolnavii pozitivi în microscopie* (mai ales bolnavii cavitari), înainte de descoperirea bolii, mai exact *înainte de începerea unui tratament eficace*. Acești bolnavi au grade variate de contagiozitate în funcție de frecvența tusei, orarul și intensitatea acesteia, vâsco-

zitatea expectorației etc. S-a demonstrat că, în timp ce în cursul respirației liniștite, numărul de unități infectante produse de bolnavii contagioși este foarte redus, o chintă de tuse produce până la 3 500 particule infectante, număr echivalent cu cel realizat în cursul a 5 minute de vorbire cu ton normal. Un strănut evacuează până la un milion de particule infectante.

Tusea „seacă” și tenace, care prin chinte intense încearcă să elimine o secreție redusă și vâscoasă, produce mult mai numeroase particule fine de aerosoli (chiar dacă mulți dintre ei nu conțin bacili), decât tusea însoțită de eliminarea ușoară a unor secreții purulente.

Contagiozitatea bolnavului se reduce dramatic curând după începerea unui tratament eficace, înainte ca tusea să dispară ca simptom, sau ca expectorația să se negativeze. Acest concept a fost larg acceptat după ce diferite studii (printre care cel de la Madras) au demonstrat că marea majoritate a contacților sunt infectați înainte de depistarea sursei, iar începerea tratamentului reduce drastic acest risc.

Se justifică astfel tratamentul de la început ambulatoriu sau externarea bolnavilor după primele 10 zile – 2 săptămâni de tratament, chiar dacă nu s-a obținut negativarea expectorației în acest interval.

Tot acest concept stă la baza internării și îngrijirii bolnavilor de tuberculoză în servicii nespecializate, fără utilizarea de saloane special destinate, mai ales acolo unde frecvența cazurilor este prea redusă pentru a justifica costul menținerii unor servicii specializate. Evident, când bolnavii nu pot primi un tratament eficace (cazuri cu chimiorezistențe) sau când frecvența cazurilor este mare, astfel de servicii sunt necesare pentru că riscul global de contagiu crește prin cumulare.

*Transmiterea tuberculozei cu bacil bovin.* Infecțiile umane cu bacili bovini au fost numeroase înainte de jumătatea acestui secol. Transmiterea infecției se realiza preponderent pe cale digestivă, prin lapte și derivatele sale. Cum infecția pe cale digestivă necesită prezența unor cantități enorme de germeni (de ordinul zecilor de mii/ml) era vorba fie de lapte provenind de la animale cu mamită tuberculoasă, fie de multiplicarea bacililor existenți, laptele sau derivatele lui funcționând drept mediu de cultură (ulterior colectării).

În majoritatea țărilor răspândirea infecțiilor cu *M. bovis* s-a redus foarte mult în ultimele decenii. În Olanda, tipizarea tulpinilor de bacili izolate de la copiii cu tuberculoză au relevat că, în intervalul 1933-1939, 10% din localizările pulmonare și 17% din cele extrapulmonare erau determinate de *M. bovis*, proporția scăzând la 2% și 7% între 1940-1944 (după ce în 1940 fusese legiferată obligativitatea pasteurizării laptelui) și la 1% (respectiv 0%) între 1945-1949. În anumite regiuni el poate fi încă transmis pe cale digestivă prin lapte de vacă, capră, oaie etc. (de exemplu în unele zone rurale din Argentina *M. bovis* era implicat în 1989 de trei ori mai frecvent decât *M. tuberculosis*).

*Mycobacterium bovis* se poate transmite însă și pe cale aeriană, în prezent bacilul bovin răspândindu-se ocazional prin contagiu interuman, similar cu *M. tuberculosis* și *M. africanum*.

**Edificarea leziunilor tuberculoase.** Apariția, dezvoltarea și evoluția tuberculozei trebuie concepute ca rezultat al unor permanente confruntări între bacilul invadator, condamnat să supraviețuiască ca specie numai dacă reușește să paraziteze și să se multiplice într-un organism gazdă și hotărârea acestuia de a i se opune prin toate mijloacele și cu orice risc. Războiul acesta se rezumă rar la o unică bătălie, cel mai adesea succesele și înfrângerile alternează și armistițiile sau pacea riscă oricând să fie anulate. Se ajunge uneori la confruntări simultane în teritorii diferite, succesul uneia din părți într-un teritoriu neimplicând automat succesul în toate zonele de confruntare.

**Elementele componente ale leziunii tuberculoase.** *Macrofagele.* Sunt celule funcționale ale sistemului fagocitar mononuclear. Se recunosc prin dimensiunea mare: 10-20  $\mu\text{m}$  în cazul celulelor circulante și 50-200  $\mu\text{m}$  pentru macrofagele tisulare. Ele au nucleul rotund sau reniform dispus central ori mai mult sau mai puțin împins excentric în cazul celulelor care au fagocitat masiv.

Formele tinere, provenite din promonocite și progenitorii lor din măduvă, circulă aproximativ 24 ore în sânge ca monocite, migrând ulterior în țesuturi, unde se regăsesc cu aspecte morfologice, comportamente funcționale și denumiri variate. Aceste forme mature păstrează capacitatea de autoreplicare, proliferând *in vitro* după stimularea cu CSF.

Macrofagele sunt celule capabile să fagociteze particule figurate (eventual antigenice) grație mișcărilor active ale membranei celulare cu formarea a numeroase văluri hialoplasmice, sau să absoarbă sub formă de picături mici prin pinocitoză, soluții (structuri antigenice solubile). Digestia elementelor absorbite este realizată după ce fagozomii fuzionează cu lizozomii formând fagolizozomi. Spre deosebire de PMN, degradarea materialului fagocitat de către macrofage menajează epitopii, structurile cu rol de determinant antigenic.

Macrofagele nu produc anticorpi dar joacă un rol esențial în transmiterea informației antigenice (prezentarea antigenului către limfocite); în momentul sensibilizării, cel puțin o subpopulație funcțională dintre ele este identificată ca „celule prezentatoare de antigen” (APC). Ele cuplează ușor anticorpi citofili din mediu (care se fixează prin fragmentul lor Fc pe receptori specifici membranari ai macrofagelor) sau complexe antigen-anticorp-complement (care se pot cupla la receptorii membranari pentru complement).

*Macrofage activate* sunt celule cu metabolism intens care se recunosc prin bogăția de lizozomi, mitocondrii, precum și de enzime pe care aceste organite le conțin. Starea de „activare” se datorează stimulării prin limfokine sau fagocitării de fragmente de celulă sau țesut necrotic. Activarea permite realizarea cu eficiență sporită a fagocitozei, digestiei intra-lizozomale (bactericidie în cazul că particulele din fagolizozom sunt bacterii), sau secreției extracelulare.

Funcția secretoare a macrofagelor, ale cărei intensitate și profil depind de gradul și tipul de „activare”, cuprinde o varietate de:

- ♦ enzime litice (hidrolaze acide, elastaze, collagenaze, lipaze, angiotensin convertază);

♦ derivații de acid arahidonic: ciclooxigenazici ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGI}_2$ ,  $\text{PGF}$ , prostaciline, tromboxan) sau lipooxigenazici (leucotriene,  $\text{LTB}_4$ ,  $\text{LTC}_4$ ,  $\text{LTD}_4$ );

♦ monokine și alte polipeptide (TNF, IL-1, IL-6, lizozim, interferon ș.a.).

Majoritatea acestor substanțe sunt implicate în formarea, evoluția și rezorbția granulomului tuberculos.

*Celulele epitelioide* sunt macrofage activate, uneori organizate într-o structură asemănătoare celei epiteliale. Nucleii lor traduc prin aspectul eucromatic cu vezicule mari, o transcripție DNA foarte activă și implicit o activitate susținută de sinteză; aceasta explică rolul lor în inhibarea sau distrugerea micobacteriilor fagocitate (bacteriostază sau bactericidie) și în limitarea progresiunii bolii.

*Celule gigante Langhans* sunt celule epitelioide multinucleate care au fuzionat una cu alta (cel mai frecvent în jurul unui mic fragment de țesut necrozat cazeos). Nucleii lor sunt dispuși ca o coroană la periferia celulei, diferit de dispunerea grupată sau dispersată aleator care se observă la celulele gigante Langhans de tip „corp străin”. Sunt interpretate ca semn de cronicitate și nu li se atribuie un rol particular în evoluția unei leziuni tuberculoase.

*Limfocitele* sunt celule sferice cu nucleu rotund sau ușor reniform și cromatină densă, cu citoplasmă redusă la o mică coroană perinucleară, conținând ribozomi și mitocondrii, dar nu reticulum endoplasmic.

Masa limfocitară reprezintă 1-2% din greutatea corporală și este constituită dintr-un număr de ordinul  $10^{12}$  celule. Limfocitele poartă pe membrana lor antigenele de histocompatibilitate (la om, sistemul HLA).

În cultură celulară, sub acțiunea unor stimulanti nespecifici (fitohemaglutinină, concavalină, ser antiimunoglobulinic) sau specifici (antigene la care limfocitele fuseseră sensibilizate în organismul donor), limfocitele pierd aspectul quiescent (tală celulară crește, nucleul și citoplasma devin pironinofile traducând o activitate de sinteză intensă) corespunzător procesului de transformare blastică.

*Subpopulații limfocitare.* S-au identificat printre limfocite subpopulații diferind prin:

1. durată de viață: limfocite cu *viață scurtă*, care dispar după 4-5 zile și sunt înlocuite permanent cu celulele noi; limfocite cu *viață lungă*, circulând în organism multe luni după marcaj, interpretate ca fiind *suportul memoriei imunitare*;

2. participare la răspunsul imun: *limfocite B* („bone marrow dependente”), *limfocite T* („timodependente”), celule nule (limfocite fără markeri de tip B sau T), *celule K* (killer) și *celule NK* (natural killer).

*Țesutul de granulație tuberculos.* Este partea activă a leziunii tuberculoase. Conține macrofage tinere, monocite recent migrate, macrofage activate (celule epitelioide), limfocite, rare plasmocite, câteva polimorfonucleare, capilare, limfatice și fibre reticulare. În timp se adaugă fibroblaști și collagenul pe care aceștia îl produc. Arii de necroză cazeoasă și un număr redus sau mare de bacili sunt frecvent întâlnite, în funcție de gradul de rezistență al organismului gazdă.

*Cazeumul* reprezintă zone de necroză specifică leziunii tuberculoase, relativ omogene, de culoare alb-gălbuie, bogate în lipide și proteine provenind din bacilii și celulele (predominant macrofage) distruse. Cazeumul este avascular, iar vasele adiacente sunt trombozate. Are un pH acid, concentrații foarte joase de oxigen și, probabil, conține produși de metabolism toxici, ceea ce explică de ce în cazeum numărul de bacili este foarte redus și multiplicarea lor este aproape abolită. Focarele de necroză cazeoasă se pot calcifica și chiar osifica.

**Constituirea leziunilor inițiale în infecția tuberculoasă.** *Inhalarea unei unități infectante* de o persoană duce uneori la depunerea micobacteriilor pe suprafața alveolară, alteori poate fi exhalată. Bacilii dintr-o astfel de particulă pot fi genetic și fenotipic foarte virulenți sau, din contră, cu viabilitate alterată. Odată fagocitați de un macrofag alveolar, ei reușesc să se multiplifice sau sunt distruși, aceasta reflectând raportul existent în acel moment între virulența respectivelor bacili și rezistența naturală a organismului gazdă.

În general, rezistența opusă inițial de organismul gazdă este limitată: fagocitarea de către polimorfonucleare este inefficientă. Macrofagele, deși fagocitează acești bacili, nu sunt capabile să-i distrugă și uneori nici să împiedice multiplicarea lor, aceasta având drept consecință distrugerea macrofagului gazdă.

*Se edifică treptat un focar pneumonic* a cărui amploare este direct proporțională cu durata acestei etape de multiplicare relativ nestânjenită a germinilor. Un număr din ce în ce mai mare de bacili ajung pe cale limfatică în ganglionii loco-regionali unde și continuă multiplicarea. Probabil proporțional cu numărul micobacteriilor existente în aceste leziuni inițiale, un număr variabil de bacili ajung în circulația venoasă dreaptă prin canalul toracic și embolizează apoi în filtrul capilar pulmonar, realizând micro-diseminări – mai frecvent în zonele apicale, aflate în repaus ventilator.

În funcție de durata și amploarea acestei bacteriemii în circulația dreaptă, un număr variabil de micobacterii pot scăpa filtrului capilar pulmonar și, pe calea circulației sistemice, pot determina *însămânțarea micobacteriană a celorlalte organe și țesuturi*. Ambele tipuri de bacilemie sunt oculte clinic.

Într-un interval de timp variabil (în medie 6-8 săptămâni, dar cu variații individuale ample, de la 2-12 săptămâni), reacția organismului gazdă se modifică esențial prin *apariția răspunsului imun*. Acesta se traduce prin pozitivarea testului tuberculinic (viraj) care este cea mai precoce dovadă clinică a realizării infecției, adică a multiplicării cu succes în organismul gazdă a bacilului până la un nivel care asigură o încărcătură antigenică sensibilizantă.

Odată cu instalarea răspunsului imun, numărul de limfocite și mai ales de macrofage mobilizate local, în toate zonele de prezență a micobacteriilor sau a antigenelor specifice crește dramatic, printr-un proces de amplificare în cascadă (datorită limfokinelor eliberate de limfocitele T imune). Simultan, capacitatea de formare de fagolizozomi cu eficiență micobacteriolitică a macrofagelor activate imun devine semnificativă și adesea suficientă pentru a opri multiplicarea și chiar a liza micobacteriile fagocitate.

În consecință, procesul de multiplicare al micobacteriilor este cel mai adesea oprit, iar aspectul histopatologic al focarelor se modifică. Astfel, din focare pneumonice bogate în exsudat fibrinos, cu densitate moderată de variate celule inflamatoare și număr mare de bacili, ele devin focare de infiltrație celulară densă cu predominanță macrofagică, cu celule epitelioides și celule Langhans.

La periferia acestor aglomerări celulare se află o coroană de limfocite, eventual înconjurată de fibroblaști. Densitatea micobacteriană în leziuni este mult redusă, iar accesul spre sistemul vascular limfatic sau sanguin este blocat. Adeseori, mai ales în focarele de dimensiuni mai mari, se constată zone centrale de necroză cazeoasă.

În timp, focarele se remaniază fibros, zonele cazeificate se pot calcifica, puțini din bacili existenți supraviețuiesc (sub forma unor bacili „dormanți”, mai ales în minifocarele din zone bogat vascularizate și oxigenate (zonele apicale ale lobilor superiori și inferiori pulmonari, parenchimul renal, zonele cartilagiilor de creștere ale oaselor lungi). În același timp în alte localizări (aproape totdeauna coexistente: focare hepatice, splenice sau în măduva osoasă) micobacteriile sunt constant eradicate.

**Tipuri elementare de leziuni tuberculoase în plămân.** *Leziunea proliferativă* este interpretată ca reflectând prezența unui număr redus de bacili față de care organismul gazdă reacționează eficient. Este constituită dintr-o aglomerație densă de macrofage tinere și epitelioides, limfocite, plasmocite și fibroblaști, angrenate într-o structură de țesut conjunctiv produsă de aceștia din urmă; sunt prezente adesea celule gigante Langhans. Multiplicarea bacilară este minimă. Expansiunea leziunii se produce lent.

*Leziunea exsudativă* se consideră a reflecta existența locală a unei cantități mai mari de bacili sau produse ale lor și poate alt profil local de răspuns al organismului gazdă. Aglomerarea de macrofage (însoțite de un număr oarecare de PMN) și limfocite în spațiile alveolare umplute de un exsudat mai mult sau mai puțin bogat în fibrină este mai puțin densă. Bacili prezenți se multiplică rapid. Deși leziunile exsudative se întâlnesc și sub forma unor noduli mici (tuberculi moi, adesea confluenți), mai frecvent au amploarea unor arii bronho-pneumonice (volumul unor lobuli pulmonari) sau chiar pneumonice (subsegmentare, segmentare sau mai mari). Evoluția comună se face spre necroză cazeoasă și mai frecvent spre extindere decât spre limitare. Sub o chimioterapie eficace se pot resorbi total, cu minime reziduuri histologice.

Cele două tipuri de leziuni se întâlnesc frecvent concomitent, localizate în diferite zone ale plămânului sau constituind mozaicuri în cadrul unei aceleiași leziuni, cu preponderența unuia sau a altuia din cele două tipuri de modificări și cu posibila transformare dintr-un tip în celălalt, în funcție de echilibrul delicat dintre bacil și organismul gazdă.

**Evoluția leziunilor spre diverse forme de boală.** Aproximativ 5% din persoanele nou infectate sunt incapabile să oprească multiplicarea bacililor, *primoinfecția evoluând spre boală* în cursul următoarelor luni. Această evoluție pare legată de prezența sau amploarea unor *factori favorizanți*. Rolul

acestora poate fi ușor intuit dacă se are în vedere multitudinea de combinații posibile între diverșii factori implicați: genetici, constituționali, alimentari etc. care pot determina un dezechilibru, în defavoarea organismului gazdă. Probabil este suficientă o întârziere în instalarea răspunsului imun și/sau eventual o reducere a intensității acestuia pentru ca multiplicarea germenilor prezenți în acel moment să nu mai poată fi în întregime controlată.

Numărul de germeni și extinderea modificărilor histopatologice diferă în situația în care răspunsul imun se instalează prompt (în 2 săptămâni) sau cu întârziere (de exemplu după 10 săptămâni de *multiplicare exponențială și diseminare* a micobacteriilor).

Dacă bacili continuă să se dividă eliberând cantități importante de antigene, sau mecanismele de răspuns imun ale organismului gazdă recent edificate sunt confruntate cu țesuturi parazitare de populații extrem de numeroase de bacili, se pot instala *distruccii tisulare masive (necroze de cazeificare)*. Această necroză nu menajează nici una din structurile tisulare prezente și poate eroda vase relativ mari (rar) sau ramificații bronșice cu schelet cartilagos, care se mențin beante. Cazeumul lichefiat poate drena prin conductele bronșice ducând la apariția de caverne.

În stratul interior de cazeum lichefiat al peretelui cavității bacili găsesc condiții optime de multiplicare, un fel de mediu de cultură particular care se autoregenerează permanent. Dinamica populațională bacilară la acest nivel este exponențială atâta timp cât se menține permeabilitatea bronhiilor de drenaj, fiind similară celei dintr-un bacteriostat.

În cazul cavernei evacuarea mediului epuizat și suprapopulat bacilar este asigurată de drenajul bronșic al cazeumului lichefiat din stratul cel mai interior al peretelui cavității. „Mediul proaspăt” este asigurat, în condițiile bogatei vascularizații de la nivelul stratului granulomatos al peretelui cavității, de permanența procesului de acumulare celulară (limfo-macrofagică) la periferia leziunii și regenerarea stratului necrotic, prin repetarea ciclului: fagocitarea germenilor, multiplicarea intracelulară a acestora, liza celulară consecutivă. Mai mult, spre deosebire de modelul „in vitro” (în bacteriostat numărul total de germeni este tot timpul constant, datorită menținerii constante a volumului culturii), în cavernă populația micobacteriană este în continuă expansiune prin amplificarea permanentă a suprafeței interioare a sferei cavitare, paralel cu extinderea diametrului cavității prin progresiunea leziunii.

Numărul imens de germeni (atingând frecvent valori de ordinul sutelor de milioane sau miliarde) și ritmul rapid de multiplicare fac din cavernă leziunea cea mai propice apariției și selecționării rapide de mutanți rezistenți printr-un tratament necorespunzător.

Pe de altă parte, caverna este leziunea în care medicamentele antituberculoase realizează cea mai intensă și rapidă bactericidie, adeseori reușind sterilizarea într-un interval de timp mai scurt decât cel necesar eliminării „cadavrelor bacilare”, fapt care se traduce în frecvența manifestărilor de tip „frotiu-pozitiv, cultură negativă”. Tot bactericidia rapidă explică posibilitatea „vindecărilor deschise” cu epitelizarea peretelui cavității „curățat” (deterjat)



mecanic de stratul de cazeum în urma eliminării lui prin bronhia de drenaj beantă. De la nivelul acesteia epiteliul bronșic migrează și tapetează un perete de „cavernă” subțire și inactiv din punct de vedere histopatologic, prin dispariția agentului patogen.

*Mecanismul care cauzează lichefierea cazeumului nu este încă clarificat.* La animalul de laborator, se pot obține caverne prin injectarea de bacili omorâți direct în plămânul animalelor *hipersensibilizate*. Dacă aceleași animale sunt în prealabil desensibilizate, producerea de cavități prin injectarea intrapulmonară de bacili este mult redusă sau chiar total prevenită. Atâta timp cât micobacteriile înseși nu produc toxine sau enzime proteolitice capabile să determine distrucție celulară, numai enzime (proteaze, nucleaze și lipaze) având ca origine macrofage (vii sau moarte) activate specific, care difuzează în zonele de necroză cazeoasă, pot produce lichefierea acestuia.

Materialul lichefiat, foarte bogat în bacili, poate drena gravitațional sau poate fi aspirat (de exemplu, cu ocazia inspirațiilor energice ce precedă tusea) în teritorii indemne, situate subiacent sau controlateral, determinând extinderea canaliculară a bolii.

Analogii cu evoluția formelor pulmonare de tuberculoză pot fi regăsite în cazul afectărilor renale. Leziuni inițiale ale parenchimului renal se pot cazeifica și lichefia, ducând la apariția de caverne renale juxtacaliceale care pot însămânța ulterior, tot pe cale canaliculară, ureterul și/sau vezica urinară.

La aproximativ 95% din persoanele infectate, odată cu *instalarea răspunsului imun, multiplicarea bacililor este eficace controlată și numărul lor se reduce dramatic, majoritatea localizărilor inițiale fiind sterilizate*; în unele leziuni bacilii pot persista ca dormanți, bacili cu multiplicare ocazională, la mari intervale de timp. Probabilitatea ca aceștia să fie la originea unor pusee evolutive ulterioare scade mult după primii 2 ani, deși reactivări pot fi înregistrate pe întreaga durată de viață a gazdei, poate chiar cu un surplus de probabilitate la vârstele avansate, când rezervele de reactivitate imună apar din ce în ce mai deficitare. În orice caz, aceste reactivări nu se întâlnesc, cumulativ pe întreaga durată de viață a organismelor gazdă infectate, la mai mult de 5% din efectivul inițial infectat.

## IMUNOLOGIA TUBERCULOZEI

Tuberculoza este un exemplu clasic de boală cauzată de un agent patogen, parazit intracelular, față de care organismul reacționează prin răspuns imun de tip celular (mediat de limfocitele T, timodependente). Deși există simultan un răspuns imun de tip umoral, contribuția patogenică în tuberculoză a acestuia, încă nedeterminată precis, este considerată în prezent ca nesemnificativă.

**Răspunsul imun în tuberculoză.** Are două componente: una de *rezistență imună* și alta de *hipersensibilitate*. Ele sunt bine demonstrate în studii pe animal.

În lepră, boală foarte îndeaproape înrudită cu tuberculoza și având multe caracteristici comune, raportul dintre amploarea răspunsului imun celular și a celui umoral este demonstrat ca esențial în determinarea prezentării clinice și a evoluției bolii.

*Fenomenul Koch.* Este, din punct de vedere istoric (1891), o primă informație obținută experimental despre modificările care apar într-un organism gazdă consecutiv unei infecții cu micobacterii și oferă un prim set de informații despre răspunsul imun la această infecție.

Când un cobai este inoculat subcutanat (la coapsă) cu o suspensie de bacili vii și virulenți, deși reacția inflamatorie imediată dispare în următoarele 48 ore, după un interval de latență de 10-14 zile se formează un nodul la locul inoculării care, progresiv, crește în dimensiuni, se ulcerează și persistă adesea până la moartea animalului. Curând se poate palpa o adenopatie satelită (inghinal), ale cărei dimensiuni progresaază în timp. În câteva luni animalul prezintă semne evidente de boală: își reduce mobilitatea, pierde interesul pentru hrană, slăbește, blana își pierde luciul, este dispneic și, în final, moare. Autopsia relevă constant modificări specifice în ganglionii retroperitoneali și mediastinali, afectarea ficatului, splinei, plămânilor, rinichilor și eventual a seroaselor, sugerând o diseminare limfo-hematogenă. Viteza evoluției și amploarea modificărilor finale sunt relativ uniforme dacă se respectă calea, doza și tulpina de bacili inoculați.

În contrast, un cobai deja infectat în urmă cu câteva săptămâni, reacționează cu totul diferit la o nouă inoculare subcutană a unei doze similare de bacili vii, virulenți: la 48 de ore se formează la locul noii inoculări o zonă de indurație de culoare închisă, deasupra căreia pielea se necrozează la 72 ore. Manifestarea locală se însoțește de simptome generale (febră). În câteva zile zona ulcerată se vindecă. Adenopatia satelită este absentă. Deși animalul moare într-un interval de timp similar celui constatat la cobaii care au suferit numai prima inoculare și prezintă aceleași leziuni diseminate la autopsie, dacă la a doua inoculare s-au folosit germeni diferiți (marcați), din leziuni nu se identifică decât germeni utilizați la prima inoculare.

Se demonstrează astfel că prima infecție determină modificări semnificative în răspunsul gazdei față de o nouă infecție, manifestate simultan prin (tabelul IV):

- ♦ hipersensibilitate la bacili re-inoculați;
- ♦ rezistență tradusă prin capacitatea de a localiza și a limita sau exclude diseminarea acestora.

Rezistența crescută față de re-infecție este mai pregnant demonstrată în același model experimental dacă la prima inoculare se utilizează o tulpină cu virulență atenuată (de exemplu bacili Calmette-Guerin), iar la a doua se folosește un inocul modest de germeni virulenți; evoluția progresivă a inoculării virulente este mult întârziată și uneori integral anulată. Tot Koch a observat că un cobai infectat manifestă reacția inflamatorie de hipersensibilitate și față de germeni omorâți sau fracțiuni proteice din structura lor (tuberculina).

TABELUL IV

## Tuberculoza experimentală și fenomenul Koch

<p>Tuberculoza experimentală la cobai</p> <p>Prima inoculare (<i>subcutanat, la coapsă</i>)</p> <p>Răspunsul normal la infecție</p> <p>Nodul dermic în 2 săptămâni, care evoluează spre ulcerare și persistă până la exitus</p> <p>Evoluție progresivă cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ <i>adenopatie satelită</i></li> <li>♦ <i>generalizare limfohematogenă</i></li> <li>♦ <i>exitus</i> cu leziuni diseminate în plămâni, ficat, splină, seroase</li> </ul>	<p>Fenomenul Koch și rezistența dobândită re-inoculare (<i>cealaltă coapsă, după 3-6 săptămâni</i>)</p> <p>Răspunsul modificat la re-infecție</p> <p>Reacție rapidă (la 72 ore) și brutală (necroză)</p> <p>Hipersensibilitate = fenomenul Koch</p> <p>Rezistență tradusă prin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ <i>lipsa afectării ganglionului satelit</i></li> <li>♦ <i>lipsa generalizării limfo-hematogene</i></li> <li>♦ <i>vindecarea spontană, rapidă și completă</i> a leziunilor celei de a doua inoculări (fără ca evoluția leziunilor determinate de prima inoculare să fie influențate!).</li> </ul>
--	---

**Testul tuberculinic.** Este cea mai larg utilizată modalitate de a stabili existența și amploarea reacției de hipersensibilitate la antigene tuberculice a unei persoane.

În țara noastră se utilizează tehnica injectării intradermice (Mantoux) a soluției PPD IC-65.

*Tehnica de lucru:*

- ♦ se controlează produsul biologic care urmează a fi utilizat: perioada de eficacitate, termenul de eficacitate, conservarea în condițiile prevăzute de producător;

- ♦ se utilizează numai seringi cu volum de maximum 1 ml și cu diviziuni clar marcate, cel puțin pentru fiecare 1/10 ml și ace pentru injecție intradermică de unică întrebuințare;

- ♦ se agită insistent fiola pentru a omogeniza concentrația produsului biologic, știut fiind că, în timpul unei conservări mai îndelungate, tuberculina tinde să se adsoarbă pe pereții de sticlă ai fiolei;

- ♦ se aspiră în seringă o cantitate suficientă de soluție pentru a putea elimina integral orice bulă de aer dintre piston și orificiul acului;

- ♦ se poziționează acul astfel încât bizoul să fie aliniat diviziunilor seringii;

- ♦ se dezinfectează cu alcool o arie situată pe fața anterioară a antebrațului stâng, la unirea treimii medii cu cea superioară;

- ♦ se cuprinde zona respectivă a antebrațului în palmă, întinzând pielea cât mai uniform între extremitatea inferioară a eminențelor tenară și hipotenară pe de o parte și cele patru degete strâns alipite, pe de altă parte;

- ♦ se pătrunde cu acul aproape tangent la suprafața antebrațului, cu bizoul în sus, până acesta dispăre în derm;

- ♦ se eliberează tegumentul și se fixează seringă presând-o pe antebrațul subiectului, având grijă să nu se acopere diviziunile seringii pentru a putea urmări cantitatea injectată;

♦ se injectează strict 0,10 ml; dacă injectarea s-a făcut strict intradermic apare o bulă ischemică plată, cu margini relativ abrupte, cu aspect de coajă de portocală și diametrul de 5-8 mm; în lipsa apariției acestei bule (în cazul injectării hipodermice sau când se pierde soluție între seringă și acul incorect montat), este recomandat să se reia manevra cu mai multă atenție, repetând injectarea la o distanță de 3-5 cm sau la antebrațul opus.

La persoanele infectate anterior (sensibilizate), la locul injectării se edifică o reacție constând din eritem-edem-indurație începând la 6 ore și atinând maximum de intensitate după 36-60 ore, care se retrage în următoarele câteva zile. Pe locul reacției poate persita o perioadă îndelungată o zonă de hiperpigmentație.

*Citirea rezultatului* se face după 72 ore, asigurând o bună iluminare a zonei examinate. Se identifică existența unei eventuale arii intens eritemato-violacee, circumscriind urma înțepăturii dermice. În cazul existenței unei astfel de reacții, se apreciază tactil, prin repetate mișcări într-un sens și altul deasupra zonei de reacție a pulpei inelarului, limitele unei zone de infiltrație dermică (percepută ca fin reliefată) care corespunde histopatologic unei dense infiltrații dermice perivascularare cu limfocite și macrofage, substrat al răspunsului de tip hipersensibilitate cutanată la antigenul injectat.

Se măsoară diametrul maxim, pe direcție transversală față de axul antebrațului, al zonei de infiltrație (în milimetri). Dacă zona de infiltrație nu se poate delimita convenabil tactil, se verifică vizual, privind tangențial zona de reacție, existența unei eventuale reliefări și raporturile acestuia cu marginea zonei eritematoase. În orice caz, o zonă intens eritematoasă, bine delimitată, care persistă mai mult de 72 ore, trebuie apreciată ca reacție specifică și luată în considerare, chiar dacă nu se reușește identificarea vreunui grad de indurație. Se notează de asemenea o apreciere semicantitativă a intensității infiltrației dermice prin atribuirea unui „tip Palmer“, cu următoarea semnificație:

- tip I indurație fermă sau prezența de flictenă;
- tip II indurație elastică;
- tip III infiltrație depresibilă;
- tip IV fără infiltrație aparentă.

Citirea reacției tuberculinice este o evaluare subiectivă, cu largă variație inter- și intraindividuală din partea lectorilor. Dubla citire „în orb“ fără cunoașterea rezultatului celeilalte lecturi, poate reduce variațiile grosolane de interpretare, cu condiția ca ambii lectori să fie experimentați.

*Interpretarea testului tuberculinic.* Se consideră pozitive reacțiile cu diametrul de 10 mm sau mai mult. Această definiție convențională se bazează pe rezultatele unor testări efectuate pe efective numeroase, la care analiza statistică a distribuției valorilor a demonstrat că plasarea graniței între valorile de 9 și 10 mm separă cel mai bine cele 2 categorii (asigură minimum de rezultate fals pozitive și fals negative): neinfecțați și infecțați. Clasificarea indivizilor dintr-o populație în negativi și pozitivi la testul tuberculinic servește la măsurarea extinderii infecției tuberculoase în acea populație (preva-

lența infecției), căpătând un plus de informație prin analiză separată pe vârste. Dacă se repetă determinarea prevalenței infecției pe vârste la intervale definite de timp, dinamica prevalenței infecției în fiecare cohortă permite determinarea riscului anual de infecție, indicator fiabil al evoluției endemiei tuberculoase.

Semnificația informațiilor furnizate de testul tuberculinic, corect efectuat și citit, pentru a evalua extinderea infecției tuberculoase în sânul unei colectivități este serios perturbată de:

- ♦ existența unei proporții variabile (de la o regiune geografică la alta și în timp) de infecții naturale cu micobacterii saprofite, infecție care determină un grad de hipersensibilitate cutanată tuberculinică variabil, de obicei de dimensiuni mici (sub 6-8 mm);

- ♦ vaccinarea BCG, care plătește, ca preț al creșterii rezistenței față de o eventuală infecție naturală virulentă, instalarea unei sensibilități tuberculinice (de valoare medie) cu variații individuale și tendință la scădere în timp.

Semnificația testului tuberculinic pe plan individual – diagnostic, este de asemenea grevată de o mulțime de factori. Testul este negativ la persoane deja infectate dacă a fost efectuat în cursul fazei prealergice a infecției (care poate dura între 2 și 12 săptămâni). Din această cauză diagnosticul de primoinfecție la un contact nu poate fi infirmat de rezultatul negativ al primului test efectuat, dacă nu se confirmă menținerea negativității repetând testul după 8-12 săptămâni.

Dimensiunea reacției poate fi redusă în grade diferite de imunodepresii datorate unor:

- ♦ vaccinări recente cu virusuri vii;
- ♦ boli: infecții virale banale, recente; infecția cu virus hepatitic; infecția HIV în stadii avansate; infecții bacteriene cu specii de joasă patogenitate sau infecții micotice, severe; neoplazii, limfoame hodgkiniene și nehodgkiniene, leucemii; sarcoidoză; insuficiența renală cronică, în special la dializați;
- ♦ medicamente: corticosteroizi, ser antilinfocitar, multe din citostatice;
- ♦ malnutriție, vârstă avansată;
- ♦ rar, una din variatele deficite congenitale ce afectează, izolat sau combinat, răspunsul imun de tip celular.

În acest context trebuie subliniat faptul că un test tuberculinic negativ sau cu valoare neașteptat de mică poate fi întâlnit și la bolnavi de tuberculoză, traducând un grad de anergie cutanată datorat probabil unei depleții temporare prin deturnare de efectori celulari de răspuns imun întârziat, ca urmare a unei „mobilizări generale” cu implicarea lor la locul leziunilor. O astfel de situație, mai frecvent întâlnită în cazul unor forme de tuberculoză diseminativă (miliară), în cursul unor pleurezii serofibrinoase tuberculoase, dar și în forme pulmonare pneumonice sau cavitare extinse, nu trebuie considerate ca argumente de infirmare a etiologiei bacilare a leziunilor. În situațiile de „anergie tuberculinică” enumerate mai sus, repetarea testului după un interval de timp suficient pentru exercitarea efectului favorabil al tratamentului antibacilar administrat relevă de regulă o restaurare a răspunsului dermic, care devine franc pozitiv.

Datele anterior prezentate pot să acrediteze ideea că testul tuberculinic este lipsit de relevanță diagnostică în cazuri individuale. În realitate, rezultatul testului tuberculinic este o informație diagnostică esențială, cu condiția interpretării lui corecte, în contextul celorlalte informații disponibile. În cazul tuberculozelor de primoinfecție (care sunt din ce în ce mai puțin apanajul copilăriei), testul tuberculinic este un element diagnostic esențial și numai practicarea pe scară redusă a testului la adult și ignorarea frecventă a rezultatului unor teste tuberculinice efectuate anterior face ca un număr probabil important de primoinfecții cu evoluție fizică să fie eronat interpretate ca manifestări de reactivare.

*Contexte de valorificare diagnostică a testului tuberculinic.* Viraj tuberculinic se numește succesiunea de două testări, prima cu rezultat negativ, iar a doua – pozitiv. Dacă nu este consecința directă a unei vaccinări BCG, traduce o primă infecție naturală, virulentă, de dată recentă, în intervalul dintre cele două testări. În lipsa unor elemente clinice (simptomatologie sau alte manifestări sugestive de primoinfecție ca eritemul nodos, eritemul polimorf sau keratoconjunctivita flictenulară) sau radiologice de complex primar, virajul tuberculinic este unicul element de stabilire a diagnosticului de primoinfecție, numită în acest caz ocultă.

„Saltul tuberculinic” este echivalat ca semnificație cu virajul tuberculinic în cazul unei populații supuse vaccinării BCG generalizate. El este definit prin succesiunea în timp a două teste tuberculinice, cel de al doilea înregistrând un rezultat cu cel puțin 10 mm mai amplu decât primul. El trebuie diferențiat de „efectul booster”: în cazul unor alergii slabe postvaccinale, în curs de atenuare datorită timpului scurs de la vaccinare, sau a alergiei după o primoinfecție naturală suferită cu mult timp în urmă, mai ales la bătrâni, repetarea testului tuberculinic într-un interval de până la 12 luni de la prima testare înregistrează valori mai mari cu 3-8 mm. Acest efect booster este interpretat ca o revigorare a memoriei imunitare.

În concluzie, deși reactivitatea tuberculinică este o funcție cantitativă care variază în intensitate de la un moment la altul pentru fiecare persoană și, în plus, este supusă unor riscuri de tehnică și subiectivismului măsurării, ea rămâne o sursă esențială de informații nu numai cu caracter epidemiologic dar și pentru diagnostic.

## CLINICA TUBERCULOZEI

### CLASIFICAREA TUBERCULOZEI

Tuberculoza, definită în raport cu existența unei *infecții documentate* cu micobacterii aparținând complexului de specii patogene *M. tuberculosis*, poate fi clasificată în funcție de variate criterii:

- ♦ în raport cu organul afectat: pulmonară (respiratorie sau intratoracică); extrapulmonară (extrarespiratorie sau extratoracică); mixtă (cu localizări multiple);

♦ în raport cu momentul infecției: tuberculoză primară; tuberculoză secundară;

♦ în raport cu manifestările clinice, radiologice, cu situația bacteriologică, cu tratamentul administrat etc.

Nici una din aceste clasificări nu este lipsită de un anumit interes, dar nici una nu s-a impus unanim.

TABELUL V

## Clasificarea tuberculozelor

0.	Neinfestat, fără expunere cunoscută
I.	Contact neinfestat (IDR negativ)
II.	Persoană infectată, fără elemente clinice și/sau radiologice de tuberculoză activă și cu bacteriologia negativă. Se precizează:
	A. Fără chimioprofilaxie
	B. În chimioprofilaxie de la (data)
	C. Chimioprofilaxie încheiată (la data)
	1. Corect (cura completă)
	2. Incorect
III.	Bolnav de tuberculoză
	A. Localizarea (predominantă, alte localizări dacă sunt semnificative):
	1. Pulmonară
	2. Pleurală
	3. Ganglionară periferică
	4. Osteo-articulară
	5. Uro-genitală
	6. Miliară
	7. Meningeală
	8. Peritoneală
	9. Alte localizări
	B. Situația bacteriologică
	Pozitiv prin:
	♦ Microscopie și cultură (data)
	♦ Numai microscopie (data)
	♦ Numai cultură (data)
	Negativ (data)
	În lucru
	Neefectuat
	C. Situația terapeutică
	Fără tratament
	În tratament (de la)
	Tratament încheiat (la data)
	♦ Complet
	♦ Incomplet
	D. Situația radiologică
	Imagine anormală:
	♦ Cavitar sau necavitar
	♦ Staționară, regresivă, progresivă
	E. Testul tuberculinic (informație necesară în situații particulare):
	Pozitiv
	Incert
	Negativ
	Neefectuat

Ținând seama de necesitatea unor informații simple și fiabile despre situația fiecărui individ al unei populații date în raport cu bacilul tuberculozei, clasificarea adoptată ca standard de *American Thoracic Society* (tabelul V) poate fi considerată ca având utilitate operațională convenabilă. Ea permite a defini poziția oricărei persoane în raport cu infecția sau îmbolnăvirea tuberculoasă și a adopta atitudinea potrivită: nici o intervenție necesară, chimio-profilaxie sau tratament. Ea permite de asemenea stabilirea unui prognostic valabil și asigurarea, printr-un sistem funcțional, practic și unitar de raportare a datelor necesare pentru acțiunile de sănătate publică. Clasificarea este bazată pe patogeniza tuberculozei, în sensul că:

- ♦ o persoană indemnă este expusă infecției în cazul contactului cu un bolnav – sursă;
- ♦ numai o persoană infectată se poate îmbolnăvi;
- ♦ riscul de îmbolnăvire este redus de o profilaxie administrată corect îndată după documentarea unei infecții recente;
- ♦ orice bolnav trebuie tratat, după ce a fost în prealabil corect investigat clinic/radiologic și bacteriologic/histopatologic;
- ♦ prognosticul (vindecarea) este condiționată de corectitudinea tratamentului.

Datorită diferențelor importante în ceea ce privește frecvența îmbolnăvirilor, specificul investigațiilor paraclinice utilizate în scop diagnostic, se justifică abordarea în capitole separate a tuberculozei aparatului respirator și a celor extrarespiratorii.

## TUBERCULOZA APARATULUI RESPIRATOR

Tuberculoza aparatului respirator reprezintă aproximativ 90% din totalul îmbolnăvirilor de tuberculoză. Cum infecția se face, în epoca actuală, preponderent pe cale aeriană, inhalatorie, plămânul este primul organ afectat.

### TUBERCULOZA PRIMARĂ

Tuberculoza care apare consecutiv infecției la persoane anterior neinfectate este numită „*tuberculoză primară*”. Deoarece înainte de cel de al doilea război mondial, majoritatea primoinfecțiilor se realizau la copii, datele clasice consideră tuberculoza primară ca fiind apanajul copilului și lasă impresia că primoinfecția tuberculoasă se realizează predominant, dacă nu chiar exclusiv în copilărie. Această situație se întâlnește și astăzi în țările sau zonele cu un risc de infecție ridicat, dar pe măsură ce amploarea endemiei tuberculoase se reduce, primoinfecțiile la copil constituie o proporție minoră din numărul anual de infecții. În acest context, deși tuberculoza pulmonară a copilului (mai ales a copilului mic) continuă să fie exclusiv o tuberculoză primară, un număr nebănuit de mare de tuberculoze la adolescent, adulți tineri și chiar maturi, sunt de cele mai multe ori consecința unei infecții



recente, cu toate că tabloul clinico-radiologic sugerează o tuberculoză secundară (tuberculoze primo-secundare).

Tuberculoza copilului constituie un segment modest al endemiei tuberculoase, dar reflectă direct riscul de infecție într-un teritoriu, formele grave și/sau letale de tuberculoză la copil fiind unul din indicatorii fideli de gravitate.

Riscul de infecție crește cu vârsta în populația generală, proporțional cu amplificarea și diversificarea contactelor sociale, odată cu probabilitatea de expunere și la alte surse de contagiu decât cele intra-familiale.

*Riscul de îmbolnăvire*, de evoluție a infecției spre forme clinice, și severitatea acestora este maxim la sugar și copilul mic, el scade mult la grupa de vârstă 5-12 ani pentru a crește din nou la pubertate-adolescență. Letalitatea înregistrează de asemenea valori maxime la sugar și copilul mic (sub 4 ani), fapt reflectat în mortalitatea prin tuberculoză la aceste vârste.

**Forme clinice de tuberculoză primară.** 1. *Primoinfecția ocultă* este cea mai frecventă (85-95%), mai ignorată (subdiagnosticată) și mai benignă formă de primoinfecție, fiind întâlnită mai ales după vârsta de 3 ani.

Diagnosticul ei se bazează pe surprinderea (documentarea) unui viraj tuberculinic la o persoană lipsită de modificări radiologice sau clinice care să demonstreze localizarea. Diagnosticul este stabilit retrospectiv, prin simpla constatare a pozitivității testului tuberculinic în condițiile în care momentul real al virajului nu poate fi precizat, datorită intervalului mare de timp față de un test precedent negativ sau a lipsei acestuia.

2. *Primoinfecția manifestă simplă* este forma de tuberculoză de primoinfecție la care examenul radiologic identifică complexul primar prin cel puțin unul din elementele lui constitutive (șancru de inoculare, adenopatie satelită) și precizează absența unor complicații locale sau la distanță.

Afectul primar pulmonar (șancrul de inoculare) este situat în imediata vecinătate a pleurei viscerale. Are formă rotundă sau poligonală și dimensiuni variabile, uzual câțiva milimetri, rareori dimensiuni de ordinul centimetrilor și poate fi regăsit în oricare loc sau segment pulmonar. Este de regulă unic, dar se poate accepta formarea unor afecte multiple, în cazul unor infecții repetate în faza antealergică. Complexul primar este identificabil radiologic în relativ puține cazuri, mai frecvent a posteriori, după calcificare. Adeseori, diagnosticul de primoinfecție se bazează pe identificarea adenopatiei.

Adenopatia, de obicei loco-regională, afectează unul (rar mai mulți) din ganglionii hilari sau mediastinali (paratraheali), de obicei unilateral (adenopatie satelită). Variabilitatea drenajului limfatic pulmonar și bogăția anastomozelor fac posibile aspecte de adenopatie controlaterală sau bilaterală.

3. *Primoinfecția cu complicații benigne*, frecventă mai ales la sugar și copilul mic, este forma clinică de primoinfecție la care complexul primar este însoțit de complicații locale cu alură evolutivă benignă. Dintre acestea sunt de semnalat:

– *Pleurezia serofibrinoasă de însoțire*: aceasta are, de obicei, un volum modest și este patogenetic legată de prezența afectului primar în imediata apro-

piere a foiței viscerale a pleurei. Modificările determinate de o afectare minimă a foiței pleurale sunt traduse clinic și radiologic prin reacția exsudativă din cavitatea pleurală, datorată în mare măsură hipersensibilității imune. Are o evoluție benignă cu resorbție spontană, uneori foarte rapidă, chiar în absența tratamentului antibacilar. Puncția-biopsie pleurală constituie o șansă suplimentară de confirmare etiologică a tuberculozei la acești bolnavi (dată fiind dificultatea confirmării bacteriologice în secrețiile bronșice la copil). Evacuarea promptă și totală a exsudatului elimină riscul pahipleuritelor masive și chiar al simfizelor pleurale discrete.

– *Complicațiile bronșice de vecinătate ale adenopatiei tuberculoase* sunt frecvente la copilul mic și implică riscul ca, ignorate, să ducă la sechele semnificative:

- ♦ *compresia bronșică* se poate executa inițial numai endoscopic. Progresând, poate determina modificări clinice (wheezing localizat) sau radiologice (hiperinflație lobară în expir prin „mecanism de supapă expiratorie”). În stadii și mai avansate poate determina atelectazie, mai frecventă la lobul mediu, a cărui bronhie este mai expusă compresiei totale datorită particularităților anatomice;

- ♦ *fistula gangliobronșică* este consecința perforației unei adenopatii tuberculoase care își evacuează cazeumul în lumenul bronșic vecin. Este o formă contagioasă de tuberculoză primară și permite un procent ridicat de confirmare bacteriologică. Cazeumul poate fi aspirat în teritorii indemne ducând la apariția de noi focare, frecvent de tip pneumonic. Fistulele sunt adesea însoțite de reacții granulomatoase exuberante ale mucoasei bronșice și sunt frecvent cauza unei obstrucții totale cu atelectazia teritoriului distal. Necesită tratament local cu excizia endoscopică a țesutului de granulație, repetate până la permeabilizarea stabilă a bronhiei. Evoluția este uneori neobișnuit de lungă ca durată, închiderea definitivă a traseelor fistulare și încetarea formării de noi muguri granulomatoși fiind dependentă mai ales de timpul necesar pentru evacuarea cazeumului ganglionar.

4. *Primoinfecția cu complicații grave* este identificată drept categorie diagnostică aparte sub numele de „forme grave de tuberculoză la copil”. Se raportează statistic separat datorită unei fatalități semnificativ mai mari și semnificației peiorative pentru calitatea controlului tuberculozei în teritoriul respectiv. Sunt incluse în această categorie: formele cazeos-extensive: pneumonia și bronhopneumonia tuberculoasă, precum și miliara și meningo-encefalita tuberculoasă.

**Elemente de diagnostic în tuberculoza copilului.** Principalele elemente de diagnostic pentru tuberculoza copilului sunt identificarea contactului cu o sursă de contagiu și demonstrarea virajului tuberculinic, în contextul unor date clinice și/sau radiologice sugestive de tuberculoză; acestora li se adaugă uneori identificarea bacilului, mai frecvent în lichidul de spălătură gastrică matinală, mai rar în expectorație și/sau argumente endoscopice.

1. *Ancheta epidemiologică:* urmărește identificarea contactului cu o sursă patentă (bolnav pozitiv în microscopie) sau posibilă (bolnav cu o formă cli-

nică uzual contagioasă, chiar dacă nu s-a reușit confirmarea bacteriologică la cazul în speță). Se va lua în considerare frecvența, durata și intimitatea contactului. Se va încerca confirmarea rolului de sursă prin identificarea unor primoinfecții (viraje tuberculinice) la alți contacți.

2. *Testarea tuberculinică* cu 2 U.I. PPD, cuplată cu identificarea unei cicatrice postvaccinale BCG, oferă argumente diagnostice care pot fi ierarhizate astfel:

- ♦ Viraj tuberculinic la copil nevaccinat BCG.
- ♦ Test pozitiv (indurație de minim 10 mm, cu atât mai semnificativă cu cât are diametrul și/sau intensitate – tip Palmer mai mare) la copil nevaccinat BCG.
- ♦ Salt tuberculinic la copil vaccinat BCG.
- ♦ Test pozitiv (indurație mai mare de 15 mm Palmer I-II sau mai mare de 20 mm indiferent de tipul Palmer) la copil vaccinat BCG.
- ♦ Un test tuberculinic negativ nu infirmă tuberculoza primară, mai ales la vârstă mică, la copii cu deficit ponderal important, în cazul unui contact foarte recent sau în cazul unor forme clinico-radiologice severe sau diseminative.

3. *Tabloul clinic* poate fi sugestiv. Următoarele elemente pot sugera o tuberculoză primară și trebuie să declanșeze o investigație în acest sens:

- ♦ Tusea, cu durată mai mare de 3 săptămâni și la care nu s-a demonstrat o altă cauză.
- ♦ Dispneea fără cauză demonstrată încă.
- ♦ Deficitul ponderal mai mare de 10%.
- ♦ Subfebrilitatea sau febra de cauză încă neidentificată.
- ♦ Prezența unei kerato-conjunctivite flictenulare.
- ♦ Prezența unui eritem nodos sau polimorf.

În mod particular, la copilul foarte mic (sugar) trebuie avute în vedere, de asemenea: prezența tirajului sau cornajului de cauză încă neelucidată; prezența unei hepatosplenomegalii; prezența unor semne neuropsihice: agitație, convulsii tonico-clonice, pareze.

4. *Tabloul radiologic sugestiv*: este foarte frecvent un element important în demersul diagnostic:

- ♦ adenopatii hilare sau mediastinale paratraheale, subcarinale, unice sau multiple (asimetrice), cu sau fără componentă parenchimatoasă asociată;
- ♦ imagini de condensare, cu sau fără reacție pleurală asociată sau imagini (micro)nodulare mai mult sau mai puțin diseminate. Aspectele de condensare pot fi sistematizate: de tip pneumonic (cu bronhogramă aeriană) și/sau neomogene (cu zone de hipertransparență); de tip atelectatic, cu re-tracție sau nesistematizate;
- ♦ imagini miliare;
- ♦ prezența unei hipertransparențe (hiperinflații) localizate, mai evidentă în expir, însoțită eventual de modificarea poziției normale a mediastinului sau a cupolei diafragmatice.

5. *Elemente endoscopice semnificative.*

6. *Examen bacteriologic sau histopatologic pozitiv.*

Demersul diagnostic poate fi declanșat de identificarea ocazională a oricăruia din elementele semnalate și trebuie să urmărească completarea informațiilor pentru fiecare din categoriile de informații enumerate. El trebuie completat totdeauna la formele complicate cu informații bacteriologice. Deși tuberculoza copilului este confirmată bacteriologic într-un procent mult mai redus decât tuberculoza adultului, în practică trebuie insistent încercată confirmarea bacteriologică în aspirat gastric matinal repetat și/sau în aspirat bronșic. De fiecare dată când este posibil, se va recurge la investigația endoscopică, fibro- sau bronhoscopică; ea aduce informații importante privind:

- ♦ Compresia, cu sau fără modificări de aspect ale mucoasei, unui segment central al arborelui bronșic și/sau
- ♦ Obstrucția bronșică prin țesut de granulație, cu eventuala identificare de traiecte fistulare.

Explorarea endoscopică permite de asemenea recoltarea de secreții pentru examenul bacteriologic, obținerea de fragmente bioptice și intervenții locale terapeutice, esențiale pentru rezolvarea unor forme clinice particulare cum sunt obstrucțiile bronșice prin țesut de granulație perifistular.

### TUBERCULOZA SECUNDARĂ

Tuberculoza secundară, formă caracteristică vârstei adultului, înregistrează frecvența maximă la tineri și maturi în teritoriile cu incidență mare, și afectează preponderent populația vârstnică în țările cu risc foarte mic de infecție. Deplasarea frecvenței maxime a îmbolnăvirilor spre grupele de vârstă mai mari reflectă o evoluție favorabilă a endemiei.

**Depistarea tuberculozei.** Metoda esențială de depistare a îmbolnăvirilor tuberculoase într-o comunitate este examenul radiologic și/sau bacteriologic al simptomatolicilor. Cu toate limitele sale, depistarea prin examinarea persoanelor cu simptome sugestive rămâne metoda cea mai productivă, chiar dacă randamentul ei este condiționat direct de instruirea și implicarea fiecărui membru al rețelei sanitare.

**Simptomatologia tuberculozei.** Simptomele care trebuie să sugereze necesitatea investigării unei posibile tuberculoze activ-evolutive sunt necaracteristice și nu corelează întotdeauna cu extensia leziunilor sau gravitatea bolii. Cel mai frecvent întâlnite sunt:

- ♦ *tusea cronică* (persistând de cel puțin 3 săptămâni), cu sau fără expectorație. Când este prezentă, expectorația este uzual redusă cantitativ, de aspect mucos, muco-purulent sau striată cu sânge. Deși frecvent prezentă, tusea cronică este un simptom adesea neglijat de bolnav și interpretat adesea greșit de medic. Valoarea de semnal a tusei persistente este amplificată în contextul altor manifestări asociate;
- ♦ *durerea toracică surdă*, localizată sau vie;
- ♦ coexistența unor *simptome generale* ca: indispoziție, astenie, fatigabilitate (adesea bolnavul devine conștient de prezența acestor manifestări și

le recunoaște retrospectiv, abia după ce tuberculoza a fost diagnosticată, s-a început tratamentul specific și astfel starea generală s-a îmbunătățit prompt), inapetență și/sau deficit ponderal, subfebrilitate vesperală, sau de efort, însoțită de eventuale transpirații nocturne sau determinate de eforturi mici;

- ♦ *la diabetici, dificultăți* recent instalate în echilibrarea bolii cu mijloacele (dozele) până de curând eficace pot constitui elementul de alarmă în vederea explorării unei eventuale afectări infecțioase pulmonare;

- ♦ *amenoreea nejustificată* este uneori un semnal de alarmă pentru posibilitatea evoluției unei tuberculoze pulmonare;

- ♦ *hemoptizia*, indiferent dacă este vorba de expectorație franc sanguină sau abia striată cu câteva firioare de sânge, este încă frecvent întâlnită acum în țara noastră ca semn revelator de tuberculoză, mai ales în formele avansate, cavitare.

*Practic*, orice episod de tuse care durează mai mult de 3 săptămâni, mai ales dacă este precedat sau însoțit de simptome generale: deficit ponderal, oboseală aparent justificată, subfebrilitate și/sau transpirații instalate progresiv (săptămâni sau luni), trebuie:

- să determine solicitarea unui examen radiologic toracic (RFM sau radiografie standard într-un serviciu cu tehnicitate bună), iar dacă se constată modificări suspectul să fie adresat serviciului specializat care va asigura investigarea bacteriologică optimă și va lua decizia diagnostică și terapeutică.

**Tipuri de debut clinic.** Sunt relativ frecvente situațiile în care tuberculoza activă este asimptomatică. Această situație justifică „depistarea activă”, acțiune ce își propune identificarea bolnavilor printre persoanele asimptomatice („un diagnostic precoce”). Metoda utilizată este examinarea radiofotografică și controlul bacteriologic al suspensiilor (persoane cu modificări radiologice compatibile cu tuberculoza). Metoda este costisitoare atunci când se aplică nediscriminatoriu, la întreaga populație: la o incidență a bolii sub 100 ‰ înseamnă examinarea a peste 1000 persoane pentru a descoperi un „caz”. Aplicată la „grupele cu risc crescut”, este o metodă eficientă de „screening”. Este justificată utilizarea ei largă numai în măsura în care tuturor bolnavilor identificați li se poate asigura un tratament eficient. Modalitățile de debut clinic al fiziei și frecvența aproximativă a acestora (prezentate în tabelul VI) permite o înțelegere mai exactă a problemelor legate de depistarea îmbolnăvirilor tuberculoase și dificultățile de organizare pe care le creează.

**Semnele fizice** sunt adeseori absente și frecvent discrete, chiar în forme avansate de boală. Se pot constata în: paloare (reflectând anemia), subfebrilitate sau diverse tipuri de febră, rareori cașexie. Examenul fizic al toracelui este adesea extrem de sărac, în contrast cu amploarea modificărilor radiologice; uneori se aud crepitante după tuse în zonele superioară și dorsală a toracelui, raluri bronșice sau wheezing localizat traducând modificări endobronșice. Semnele clasice ale cavernei se întâlnesc cu totul excepțional. În general examenul fizic al toracelui contribuie relativ puțin la diagnosticul

## Debutul clinic al fiziei

- ♦ *Latent* (asimptomatic): aproximativ 20% din bolnavi nu recunosc (retrospectiv) nici un simptom îngrijorător.
- ♦ *Insidios* (lent progresiv): aproximativ 40% din bolnavi recunosc existența unor semne sau simptome intrigante, dar numai jumătate dintre ei au considerat necesar să consulte un medic pentru a lămuri cauza lor; ceilalți și-au descoperit boala în alte împrejurări și identifică retroactiv existența simptomelor.
- ♦ *Acut*
  - *Hemoptoic*: o hemoptizie mică sau medie constituie factorul declanșator al descoperirii bolii la aproape 20% dintre bolnavi. Patru din cinci astfel de bolnavi solicită asistență medicală „de urgență”.
  - *Gripal*: 10-20% dintre bolnavi consultă medicul pentru o afecțiune bănuț infectioasă („gripă”), cu simptomatologie suficient de zgomotoasă sau de trenantă pentru a împiedica persoana să-și desfășoare normal activitatea profesională, astfel încât aceasta solicită un examen și un concediu medical.
  - *Pneumonic*: aproximativ 5% din bolnavi sunt diagnosticați ca având diagnosticul de „pneumonie”, etiologia tuberculoasă fiind la jumătate dintre ei luată în considerație abia după ce primul tratament antiinfecțios cu spectru larg și-a demonstrat ineficiența.

tuberculozei active, dar examenul fizic complet al bolnavului este necesar pentru că adesea relevă alte localizări, complicații sau afecțiuni asociate.

**Examenul radiologic.** Examenul radiologic este o componentă esențială în diagnosticul bolii și adesea prima investigație paraclinică la care se recurge. Acest lucru e justificat de faptul că, practic, o imagine toracică normală aproape întotdeauna exclude o tuberculoză pulmonară. Afirmatia este valabilă pentru formele „clasice” de fizie, nu și în cazul unor tuberculoze la infectații HIV sau bolnavi SIDA, unde forme pulmonare confirmate bacteriologic la examenul frotiului pot să nu se manifeste radiologic decât ca imagini miliare foarte fine, sau să nu prezinte nici o anomalie identificabilă.

*Este însă eronat să se stabilească diagnosticul de tuberculoză și să se înceapă tratamentul specific numai pe baza examenului radiologic, oricât de sugestiv ar fi el, fără a se efectua o investigație bacteriologică corectă a sputei.*

În condițiile practicii curente trebuie avute în vedere câteva elemente particulare:

- ♦ diseminările micronodulare recente sunt identificabile exclusiv pe clișee normal expuse (un regim „mai dur” de expunere le „șterge”). Pentru aprecierea lor este util a compara densitatea umbrelor vasculare în periferia hemitoracelor, verificând existența unui gradient între lățimea fiecărei umbre vasculare înainte și după diviziune, raportul de frecvență între opacitățile micronodulare suprapuse pe opacitățile liniare vasculare (care adesea sunt vase mici proiectate ortograd) și cele izolate;

- ♦ unele modificări radiologice pot fi mascate prin proiectare suprapusă cu elemente anatomice normale;

– extremitatea anterioară a coastei I, articulația condrocostală I și clavicula, constituie zone care maschează frecvent unele infiltrate tuberculoase făcând necesară, în caz de suspiciune, separarea tomografică a zonei sau măcar examenul în lordoză (poziție Fleischner);

– elementele anatomice din hil pot masca modificările patologice în segmentul apical al lobului inferior, necesitând examinarea atentă a imaginii toracice de profil sau, mai bine, a unor secțiuni tomografice dorsale planului hilar;

– mult mai rar opacități posterobazale pot fi ignorate prin sumare cu opacitatea cordului (mai ales în stânga) sau cu cupolele diafragmatice, examenul de profil fiind esențial pentru identificarea lor. Atelectazia de piramidă bazală sau lob inferior pot fi uneori interpretate eronat ca sechele pleurale (aderențe).

Deși oricare din prezentările radiologice ale tuberculozei pot fi întâlnite în multe alte boli, următoarele elemente sugerează cu mare probabilitate tuberculoza de cea mai frecventă cauză:

- ♦ localizarea modificărilor în segmentele apico-dorsale ale plămânului: segmentul apical și/sau dorsal al lobului superior, segmentul apical al lobului inferior; localizarea se întâlnește însă și la focarele pneumonice prin aspirarea de secreții orofaringiene, în pneumonii sau abcese nespecifice cu anaerobi sau floră mixtă);

- ♦ polimorfismul modificărilor: prezența de imagini cavitare, unice sau multiple, simultan cu infiltrate (segmentare sau subsegmentare), mai mult sau mai puțin omogene, alături de opacități nodulare în vecinătate și/sau la distanță, uneori cu coexistența de calcificări. Aceste aspecte sunt la fel de „tipice” pentru histoplasmoză, coccidioidomicoză, nocardioză, unele actinomicoze, dar aceste boli sunt extrem de rare în țara noastră;

- ♦ identificarea unei componente de retractibilitate a leziunilor față de elementele anatomice vecine (scizuri, hil, mediastin) ca și identificarea de bronhograme aeriene izolate și de calibru mic, mai ales pe secțiuni tomografice în plină opacitate prezentând aspecte micro-bronșiectazice;

- ♦ bilateralitatea asimetrică sau afectarea simultană a doi lobi de aceeași parte constituie o sugestie suplimentară;

- ♦ dinamica lentă în timp a leziunilor: existența modificărilor pe clișee anterioare cu câteva săptămâni sau luni, chiar dacă nu e de aceeași amploare, sau resorbția lor lentă sub tratament după perioade mai lungi de o lună.

În tabelul VII este prezentată clasificarea formelor anatomo-radiologice ale tuberculozei pulmonare secundare. Etichetele diagnostice de acest tip, încă de largă circulație în vocabularul specialiștilor, sunt mai mult o relictă a epocii când rolul radiologiei în „stabilirea etiologiei” și precizarea „activității sau evolutivității” unor modificări pulmonare era preponderent. De altfel, clasificarea „radiologică” este în bună parte incompletă, dat fiind spectrul larg și relativ „continuu” al modificărilor radiologice din tuberculoză, care segregă rar în categorii simple și bine exprimate cum sunt cele din această clasificare. Cu toate că este puțin utilă practicienilor angrenați în controlul

tuberculozei, clasificarea își păstrează o anumită utilitate clinică și didactică în interpretarea imaginilor radiologice din tuberculoză.

TABELUL VII

**Forme radiologice de tuberculoză a aparatului respirator**

- 
- ♦ pleurezia sero-fibrinoasă tuberculoasă;
  - ♦ tuberculoza infiltrativă;
  - ♦ tuberculoza nodulară;
  - ♦ tuberculoza cazeos-circumscrisă;
  - ♦ tuberculoza cazeos-extensivă;
  - ♦ tuberculoza cavitară;
  - ♦ tuberculoza miliară
- 

Se consideră astăzi utilă o clasificare simplificată a tuberculozei, bazată pe considerente bacteriologice:

- ♦ caz confirmat prin microscopie – deci sursă importantă de contagiu;
- ♦ caz confirmat numai în culturi – sursă probabilă, dacă nu se administrează imediat un tratament antituberculos eficace;
- ♦ caz neconfirmat bacteriologic – sursă posibilă, la care administrarea unui tratament înlătură sau previne suferințele individului și protejează pe cei din jur.

Clasificarea amintită, adoptată în SUA încă de acum 20-25 ani și preluată ulterior de OMS, este utilă oricărui medic.

**Forme clinico-radiologice de tuberculoză secundară.** *Pleurezia sero-fibrinoasă tuberculoasă.* (Vezi capitolul „Pleurezia tuberculoasă”).

*Tuberculozele infiltrative* își justifică existența ca forme de debut radiologic al fuziei. Au fost descrise mai multe variante: infiltratul nodular, infiltratul nebulos, infiltratul adeno-bronhogen, infiltratul rotund (Assman) și infiltratul segmentar; acestea reprezintă modele (pattern-uri) propuse pentru identificarea radiologică a unor leziuni tuberculoase discrete. Sunt leziuni relativ paucibacilare, dar, dacă se urmărește insistent, se obține confirmarea bacteriologică a majorității lor.

*Tuberculoza cazeos circumscrisă* numită și „tuberculom” este o formă relativ rară. Fiind în general o leziune unică, relativ sechestrată din punct de vedere bacteriologic și cu dinamică imprevizibilă, dar lentă în timp, se individualizează ca alternativă posibilă în dificilul diagnostic diferențial al nodulului pulmonar izolat, în care, de multe ori, diagnosticul este tranșat intra-operator, identificarea ca tuberculom fiind una din alternativele fericite (vezi „Diagnosticul leziunii nodulare pulmonare unice” la capitolul „Tumorile pulmonare”).

*Tuberculoza cazeos-extensivă* este o formă avansată, din nefericire încă comun întâlnită după pubertate în condițiile endemiei severe și la persoane defavorizate biologic.

Rar întâlnită la copil, este etichetată la acesta ca „formă gravă” datorită unui prognostic mai sever. Formele comune ale adultului, adesea înglobând



una sau mai multe imagini cavitare, diagnosticate în faza în care leziunile n-au depășit semnificativ volumul unui lob (chiar dacă coexistă diseminări bronhogene sau hematogene discrete și în alte teritorii pulmonare), au șanse bune de rezolvare terapeutică cu regimurile actuale. Riscul de selecție succesivă a mutanților rezistenți la unul sau mai multe medicamente este direct proporțional cu volumul leziunii, cu frecvența relucrărilor de tratament (datorate abandonării premature a tentativelor terapeutice anterioare) și invers proporțional cu numărul medicamentelor active administrate asociat.

*Tuberculoza cavitară* – formă comună, pentru tuberculoza secundară, se întâlnește rar în stare „pură” (fără alte tipuri de leziuni asociate: diseminări nodulare, blocuri cazeoase ș.a.) astfel încât ridică relativ puține probleme de diagnostic diferențial, și numai când nu se obține imediat confirmarea bacteriologică. Este forma de tuberculoză cu cea mai mare densitate de bacili și cu cel mai înalt ritm de multiplicare al acestora, cel puțin până la începerea unui tratament eficace. Constituie prototipul de leziune al „sursei” care diseminează tuberculoza în populație. Are aceleași șanse, constrângeri și riscuri terapeutice cu forma cazeos extensivă, cu care este adeseori intricată.

*Tuberculoza miliară.* Diseminarea (limfo)-hematogenă este recunoscută ca o complicație precoce a primoinfecției copilului mic dar se poate întâlni la orice vârstă, având ca punct de plecare oricare altă formă sau localizare a bolii, cunoscută sau nu. Diseminarea poate fi unică sau repetată, posibilitate sugerată de dinamica radiologică și de aspecte histopatologice cu tuberculi de „vârste” diferite, în același teritoriu sau în teritorii diferite. Imaginea radiologică sugestivă pentru diseminarea pulmonară constă în foarte numeroase opacități micronodulare, cu diametrul de aproximativ 2 mm, bine individualizate, distribuite mai mult sau mai puțin dens însă uniform în ambele câmpuri pulmonare. În treimea superioară a câmpurilor pulmonare, opacitățile sunt ceva mai largi și cu tendința de agregare și confluaire.

Miliara poate fi singura leziune tuberculoasă manifestă, indiferent de localizare: exclusiv pulmonară sau afectând izolat sau simultan alte organe (ficat, splină, măduvă osoasă, diverse seroase: pleură, pericard, peritoneu, meninge etc.). Unele din aceste localizări se manifestă clinic (de exemplu peritoneu, meninge), uneori zgomotos sau chiar cu alură dramatică; altele (mai frecvent cele hepatice, splenice) sunt lipsite de semne clinice, existența lor fiind documentată ocazional, bioptic sau anatomo-patologic.

Tuberculoza miliară este o formă gravă cu evoluție spontană, dar poate fi bine rezolvată cu actualele forme terapeutice standard. Nu ridică probleme particulare de asociere medicamentoasă dat fiind numărul mic de bacili în fiecare leziune elementară, ceea ce face ca riscul de apariție și selecție a mutanților rezistenți să fie redus. Constituie o indicație, uneori vitală, de asociere a medicației antiinflamatoare de tip cortizonic, de la care se așteaptă nu numai depășirea momentelor critice inițiale dar și o vindecare cu sechele cât mai reduse.

Prin miliară se înțelege curent afectarea simetrică, bilaterală, a ambilor plămâni, cu sau fără afectare simultană în alte organe. Uneori pentru diseminarea hematogenă, care afectează mai mult de un organ, incluzând sau

nu plămânul, se folosește numele de *granulie*. Unele diseminări hematogene la nivelul unui singur organ, altul decât plămânul, mai ales cele cu tablou clinic bine precizat, se etichetează după localizare: tuberculoză renală, „meningoencefalită tuberculoasă”.

La nivelul plămânului se documentează adesea radiologic o imagine de diseminare tip miliar limitată la nivelul unui plămân sau lob. Frecvent asociată cu alte forme de tuberculoză pulmonară, această diseminare limitată la unul ori mai mulți lobi, omo- sau controlateral leziunii de bază, se identifică prin numele forme comune + mențiunea „cu diseminare de aspect hematogen + specificarea teritoriului „afectat”. Diseminarea limitată, ca unică manifestare radiologică, constituie un exemplu de formă radiologică greu de încadrat în vreuna din denumirile curente.

Tabelul VIII prezintă o altă clasificare radiologică a tuberculozei pulmonare, utilizată larg în studiile clinice controlate și utilă pentru evaluarea programelor. Ea utilizează noi parametri, exprimați ca scoruri: scor de extindere (lezional) și scor cavităar.

TABELUL VIII

#### Clasificarea tuberculozei din punct de vedere al extensiei radiologice

##### 1. Scor de extindere (lezional)

*Scor lezional 1 (forme minime):* leziuni necavitare, indiferent de numărul sau distribuția lor în cei doi plămâni, al căror volum, însumat mental, nu depășește aria/volumul unei sfere cu diametru de 3 cm

*Scor lezional 2 (forme moderat avansate):* indiferent de volumul sau distribuția leziunilor în cei doi plămâni, însumarea acestora trebuie să depășească criteriul limită pentru formele minime, dar să nu fie mai mare de:

- pentru opacități de tip diseminativ, suma acestora este mai mică decât un hemitorace;
- pentru opacități dense sau confluențe (incluzând și volumul cavităților dacă sunt prezente), suma nu poate depăși 1/2 din aria unui hemitorace sau 1/3 din volumul lui.

*Scor lezional 3 (forme foarte avansate):* toate formele care depășesc criteriul maxim al categoriei precedente.

##### 2. Scor cavităar

- „0”: Cavernă absentă
- „?”: Cavernă incertă: nedocumentată convingător sau cu volum mai mic decât al unei sfere de 2 cm
- „1”: Una sau mai multe pierderi de substanță al căror volum însumat echivalează volumul unei sfere cu diametru între 2 și 4 cm
- „2”: Una sau mai multe caverne al căror volum însumat este mai mare ca la „1” dar nu depășesc volumul unei sfere cu diametrul de 8 cm.
- „3”: Una sau mai multe caverne al căror volum însumat depășește categoria precedentă)

## TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ

Sub acest nume sunt incluse celelalte localizări ale tuberculozei, în afara tuberculozei aparatului respirator, care cuprinde tuberculozele pulmonare,

inclusiv adenopatiile mediastino-hilare din tuberculoza primară, pleureziile tuberculoase și laringita tuberculoasă. Este vorba deci de tuberculoze extrarespiratorii și extratoracice.

## TUBERCULOZA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

**Meningo-encefalita tuberculoasă.** În țările cu endemie încă importantă, *meningita tuberculoasă* este una din *complicațiile grave ale tuberculozei de primoinfecție*, mai ales la copilul mic. Apare la 2-6 luni de la infecție și se asociază adesea cu miliara tuberculoasă. Are o letalitate încă importantă sau conduce la sechele invalidante dacă diagnosticul este tardiv. În țări cu endemie redusă este o apariție extrem de rară, mai ales la adult.

Invadarea meningelui rezultă mai ales printr-o diseminare hematogenă și prin extensie locală de la un focar cazeos din cortexul cerebral ori cerebel (tuberculoame), sau mici focare de veche diseminare în plexul coroid ori într-unul din corpurile vertebrale. Reacția inflamatorie predomină la baza encefalului unde se formează un exsudat gros care poate uneori conduce la obstruarea foramenului bazal determinând hidrocefalie.

*Debutul* poate fi *insidios*, extinzându-se pe o perioadă de câteva săptămâni, cu febră, cefalee, fotofobie, redoarea cefei, letargie, stare confuzională, completate eventual ulterior cu semne neurologice de focar: paralizii de nervi cranieni (oculomotor ș.a.) sau de encefalită (stupoare, comă) sau *subacut*, mimând debutul meningitelor bacteriene sau aseptice.

*Examenul lichidului cefalo-rahidian* obținut prin puncție lombară sau suboccipitală relevă:

- ♦ lichid clar, ușor hiperpresiv;
- ♦ context biochimic particular:
  - hiperproteinoză, uneori suficient de mare, formând o peliculă opalescentă (văl) în lichidul păstrat nemișcat, la frigider;
  - hipoglicorahie, ades marcată, uneori discretă;
  - hiperclorurorahie;
- ♦ număr redus de elemente celulare: câteva sute/mm<sup>3</sup>, rareori câteva mii, inițial predominant polimorfonucleare, ulterior înlocuite cu limfocite;
- ♦ examenul bacteriologic poate confirma etiologia; acesta este cu atât mai frecvent pozitiv cu cât volumul de lichid prelucrat este mai mare. Examenul microscopic identifică frecvent (25%) bacili în văl, foarte rar în sediment. Însămânțările pe medii de cultură pentru bK adaugă un plus de probabilitate (poate atinge 75%) confirmării bacteriologice;
- ♦ Noi teste diagnostice: mai multe inovații tehnice, capabile să demonstreze etiologia tuberculoasă, au fost puse la punct în ultimii ani. Deși insuficient confirmate în practică, ele prezintă un interes deosebit, cel puțin pentru acele forme de tuberculoză cu risc de evoluție gravă și procente de confirmare reduse cu tehnicile clasice. Cele mai promițătoare dintre ele par a fi:

- detecția de antigeni specifici prin tehnica ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) sau cu particule de latex ori polistiren „sensibilizate” cu anticorpi specifici;

- detecția secvențelor specifice de ADN micobacterian prin reacția de polimerizare în lanț PCR (*polymerase chain reaction*) pornind de la sonde specifice, obținute prin sinteză, cu tehnici de inginerie genetică;

- demonstrarea acidului tuberculostearic prin cromatografie sau spectrometrie de masă, mai ales în lichidele paucicelulare obținute aseptice, prin puncție.

Testul tuberculinic (cu 2 sau 10 u.i. PPD) este frecvent (până la 75% din cazuri) pozitiv, mai ales dacă se repetă testarea.

Adeseori examenul radiologic toracic oferă un context sugestiv: fie imagine miliară, mai frecvent la copil, fie sechele ale unor episoade pulmonare vechi.

*Tratamentul* antituberculos standard este eficace, dar rezultatul lui depinde semnificativ de stadiul bolii în momentul începerii chimioterapiei. Din acest motiv se recomandă începerea tratamentului standard (INH + RMP + PZM) chiar din momentul suspiciunii de meningită tuberculoasă, confirmarea etiologică sau infirmarea (prin validarea altei etiologii) nefiind compromise de tratamentul administrat (mai ales dacă s-a recoltat deja LCR). Corticoterapia de rutină este controversată, dar poate fi o șansă de reducere mai promptă a inflamației și, respectiv, a sechelelor dacă se aplică imediat după confirmarea diagnosticului.

**Tuberculomul cerebral** poate fi întâlnit la orice vârstă. Prezentarea clinică este de tip tumoră intracraniană, cu semne de hipertensiune intracraniană, convulsii focale, deficite neurologice focale. Diagnosticul implică investigație computer tomografică (CT) sau tip rezonanță magnetică. Este adesea o surpriză diagnostică intraoperatorie în cursul intervențiilor pentru suspiciunea de tumoră sau abces cerebral. Tratamentul medicamentos este similar celui administrat în meningoencefalita tuberculoasă.

## TUBERCULOZA GANGLIONARĂ (PERIFERICĂ)

Este cea mai comună manifestare extratoracică a tuberculozei *ganglionii cervicali* fiind mai frecvent afectați. Localizarea numită „scrofuloză”, constând în afectarea grupului ganglionar cervical înalt și submandibular, consecință a primoinfecției la nivel oro-faringian, mai frecvent prin consum de lapte contaminat cu *M. bovis*, are mai mult interes istoric.

În prezent, *M. tuberculosis* este izolat ca agent cauzal cel puțin cu aceeași frecvență ca cel bovin, iar în țări cu endemie redusă, astfel de adenopatii sunt frecvent determinate de micobacterii atipice.

Afectarea grupului ganglionar supraclavicular este consecința unei însă-mânțări limfatice cu punct de plecare în ganglionii mediastinali, la rândul lor afectați de la ganglionii hilari și intrapulmonari. Alte localizări ganglio-

nare, cervicale atipice, axilare sau inghinale, sunt uneori consecința unei infecții accidentale cu poartă de intrare neobișnuită. Alteori, acestea reflectă o însămânțare limfo-hematogenă. Afectarea simultană a ganglionilor intra- și extratoracici se întâlnește frecvent în tuberculoza la infecția HIV/bolnavi SIDA.

Ganglionii cu tuberculoză sunt identificabili prin inspecție și/sau palpare; aceștia sunt în general nedureroși, pot deveni fluctuenți, conflua și fistuliza; canalele fistulare secretă timp de luni sau ani, cu eventuale perioade intermitente de remisiune și reactivare. *Diagnosticul* se face prin identificarea bacilului în secreția fistulară sau prin examen histopatologic și bacteriologic al biopsiei ganglionare.

*Tratamentul antituberculos* de scurtă durată este necesar, eficient și suficient (cu toate că tendința la recidivă locală tardivă nu este exclusă); exereza unor mase ganglionare mari și accesibile este justificată. Vindecările (mai ales cele spontane, din epoca preterapeutică) se însoțeau frecvent de depunere de calciu; identificarea radiologică a unor opacități dense cu lizereu sau granulații calcare în regiunea cervicală sau axilară reprezintă astfel de adenopatii tuberculoase vechi, vindecate.

## TUBERCULOZA URO-GENITALĂ

Este a doua localizare, ca frecvență, a tuberculozelor extratoracice.

**Tuberculoza urinară.** Își are originea în însămânțările din corticala renală. După o perioadă variabilă de „dormanță”, aceste focare se activează, determină apariția unuia sau mai multor focare cazeoase care se pot lichefia și deschide în canalele urinare, determinând apariția de „abcese” (cavități) renale. Din acestea, bacilii se împrăștie la restul tractului urinar, unde evoluția lor se traduce prin cicatrice deformante sau obstruative. Hidronefroza instalată, alături de procesele cazeoase renale, pot duce la excluderea funcțională a rinichiului.

Simptomatologia poate fi discretă și ignorată până când rinichiul hidronefrotic se infectează secundar sau până se instalează o cistită tuberculoasă secundară, cu disurie. Mult înainte de instalarea unei simptomatologii evidente, examenul de urină poate evidenția hematurie, albuminurie și piurie, simultan și în contrast cu negativitatea uroculturilor pentru flora banală.

Acest context trebuie să impună examen radio(uro)grafic și control prin culturi pentru bK în urină, eventual cistoscopie. Pentru examenul bacteriologic se recomandă prima emisiune matinală, la nevoie repetat în zile diferite.

Tuberculoza renală răspunde bine la tratamentul antituberculos standard. Exereza renală este controversată azi, dar se tentează restaurarea permeabilității canaliculare în cazul conservării parțiale a funcției renale.

**Tuberculoza genitală.** La bărbat poate afecta prostata, veziculele seminale și epididimul. Inflamația acută este ulterior înlocuită de apariția de noduli duri sau de obstrucții canaliculare. Diagnosticul se stabilește prin identificarea bacililor în urină, lichid de puncție sau biopsie.

La femeie **salpingita tuberculoasă** este cea mai frecventă manifestare, dar este posibilă și localizarea uterină sau ovariană. Tuberculoza genitală feminină conduce cel mai adesea la sterilitate și poate fi originea unei peritonite de vecinătate.

Diagnosticul se pune în condițiile unei simptomatologii de inflamație cronică pelvină la care biopsia de endometru sau cea țintită în cursul laparotomiei asigură confirmarea histopatologică. Se poate tenta cultivarea bacililor din sângele menstrual.

Tratamentul antituberculos standard este eficace, dar incapabil să înlăture leziunile cicatriceale.

## TUBERCULOZA OSTEO-ARTICULARĂ

**Patogenie.** Afectarea tuberculoasă a scheletului este, de obicei, de *origine hematogenă*, datorându-se activării unor focare de înșămânțare realizate cu ocazia primoinfecției. Clasic, se consideră că, în calendarul evoluției infecției tuberculoase, localizările osteo-articulare se manifestă precoce, la 1-5 ani de la primoinfecție. Sunt deci forme frecvent întâlnite la copil, în zone cu incidență mare, și „accidente” de reactivare tardivă la vârstnici, în țări cu risc de infecție mic. O evaluare recentă, analizând intervalul dintre momentul primoinfecției (la cazuri la care aceasta a putut fi determinată precis) și debutul localizării osteo-articulare, a stabilit o durată medie a intervalului de 17 ani.

**Aspecte clinice.** Poate fi afectată orice parte a scheletului, inclusiv coastele sau articulațiile mici de la mână sau picior și pot fi constatate localizări multiple. *Cea mai frecventă localizare este coloana vertebrală* (30-50% din cazuri), în special în regiunea dorsală inferioară și lombară (maximum de frecvență T<sub>10</sub> și, rar, regiunea cervicală), urmată de articulațiile solicitate de greutate (șold, genunchi, gleznă).

*Tablou clinic* la debut este relativ discret, astfel încât diagnosticul poate fi întârziat luni sau ani. Adesea apare durere locală, ameliorată la repaus, cu intensitate proporțională cu solicitarea gravitațională a regiunii afecte (deci aproape absentă la localizările membrului superior sau coastelor) și limitare a mișcărilor. Pot fi prezente subfebrilitatea, scăderea ponderală. Semnele de compresie medulară sau radiculară pot fi primele elemente care alarmează bolnavul și-l determină să se adreseze medicului. Se pot forma abcese reci, mai frecvent paravertebrale, care pot fuza în vecinătate sau la distanță – de exemplu de-a lungul psoasului sau retrofaringian. Abcesele reci, clinic palpabile, se întâlnesc la aproximativ 25% din tuberculozele vertebrale, în țările cu endemie severă. Se pot identifica deformări (gibozitate).

**Radiologic** leziunile apar în regiunea anterioară și inferioară sau superioară a unui corp vertebral, cuprind discul intervertebral și se extind la vertebra vecină (subiacentă, respectiv supraiacentă). Se constată îngustarea spațiului intervertebral cu erodarea platourilor vertebrale vecine, urmate de distrucția și colapsul corpului vertebral.

Abcesul rece paravertebral apare cu lărgire a mediastinului, sau opacitate ovalară paravertebrală retromediastinală. În localizările periferice, modificările inițiale constau de asemenea din osteoporoză cu eroziuni subcondrale și diminuarea spațiului articular.

Pentru diagnosticul diferențial radiologic trebuie ținut seama că focarele osteomielitice determinate de piogeni au semne de formare de os nou (scleroză), iar procesele tumorale conservă discul intervertebral.

**Diagnosticul** sugerat de contextul clinic și radiologic, de coexistența altor localizări bacilare (active sau stabilizate) și de testul tuberculinic frecvent pozitiv, se confirmă bacteriologic (în lichid sinovial) sau histopatologic. Imaginile obținute prin CT (tomografie computerizată) sau MR (rezonanță magnetică) au adus de asemenea informații utile pentru diagnosticul diferențial și stabilirea exactă a extensiei leziunilor.

Tuberculoza vertebrală are tendință naturală de vindecare prin fuziunea spontană a corpurilor vertebrelor afectate. Regimurile terapeutice actuale de scurtă durată sunt eficiente și suficiente. Repausul prelungit la pat, imobilizarea coloanei și osteosinteza au indicație ocazională (semne de compresie medulară sau alte deficite neurologice persistente).

## TUBERCULOZA APARATULUI DIGESTIV

Primoinfecția pe cale digestivă este posibilă și cu mult timp înainte era foarte frecventă.

Poarta de intrare se află la nivelul mucoasei gingivale, a faringelui, amigdalelor sau al plăcilor Peyer din intestin, cu afectarea grupului ganglionar satelit. Adesea oculate, aceste forme de primoinfecție pot evolua spre forme clinic manifeste.

**Tuberculoza intestinală.** A constituit în epoca prechimioterapică o „complicație” ce însoțea atât de frecvent tuberculoza pulmonară încât, la majoritatea bolnavilor, se justifica investigația radiologică a intestinului. În prezent este o localizare rară, cu excepția pacienților imunodeficienți. Deși poate afecta tubul digestiv la orice nivel, cea mai frecvent afectată este zona ileocecală. Determină leziuni ulcerative, modificări hiperplastice sau combinații cu pondere variabilă între acestea.

*Simptomatologia inițială* este nespecifică: inapetență, deficit ponderal, durere abdominală și alternanțe de diaree – constipație, dar se pot înregistra sângerări, formare de fistule, obstrucție, mase tumorale.

*Diagnosticul diferențial* curent vizează boala Crohn, carcinomul, rareori diverticulita sau afecțiunile inflamatorii intestinale nespecifice.

Tuberculoza intestinală este adesea un diagnostic surpriză în cursul unei laparotomii sau la autopsie.

Răspunde bine la administrarea tratamentului standard deși uneori e necesară și o „corectură chirurgicală” a complicațiilor locale.

**Tuberculoza peritoneală.** Rezultă din însămânțările hematogene sau extensia locală, cu punct de plecare în focare de tuberculoză intestinală,

ganglionară mezenterică sau genitală (tubară). Se prezintă clinic sub două forme:

- ♦ *peritonita cronică adezivă*, exprimată clinic prin inapetență, deficit ponderal, subfebrilitate și mase tumorale abdominale;

- ♦ *ascita „nedureroasă”* este forma mai frecventă, dificil de diferențiat de ascita ciroticilor alcoolici și de ascitele neoplazice; triada ascită, febră și IDR pozitiv o poate sugera ca probabilă. Puncția-biopsie peritoneală, examenul citologic al lichidului, laparoscopia sau laparotomia sunt căile uzuale de confirmare a etiologiei.

În tuberculoza peritoneală eficacitatea regimurilor simple de 6 luni este bună, iar corticoterapia scurtă, imediat după confirmarea diagnosticului, acceptabilă.

**Tuberculoza hepatică și/sau splenică.** Sunt diagnosticate ocazional cu ocazia unor laparoscopii sau laparotomii de altă intenție sau cu ocazia unor puncții hepatice vizând diagnosticul unei hepatomegalii, al unui icter sau anomalii funcționale hepatice. Deși diseminarea hepatică și splenică sunt uzuale în miliare/granulii, nu determină o simptomatologie aparte, iar evoluția locală este benignă și regresivă.

## TUBERCULOZA CUTANATĂ

Este o localizare rară, apărând uneori prin inocularea accidentală, la lucrători din laboratoare bacteriologice și anatomo-patologice. Alte manifestări cutanate sunt cele de tip „lupus vulgaris”, din care pot fi identificați bacilii și „tuberculidele”, considerate manifestări de hipersensibilitate, în care nu se identifică bacili. Confirmarea diagnostică se face prin biopsie. Răspunde prompt la tratamentul standard.

## PATOLOGIA MICOBACTERIANĂ LA INFECTĂȚII HIV

### TUBERCULOZA LA INFECTĂȚII HIV

**Epidemiologie.** Asocierea tuberculozei cu SIDA a fost pentru prima oară semnalată la haitienii din Florida în 1984. Semnificația epidemiologică, impactul infecției HIV asupra incidenței tuberculozei s-a impus în 1988: pentru prima oară în 33 de ani de declarare obligatorie a tuberculozei în SUA, incidența acestei boli a înregistrat o creștere și aceasta s-a datorat excedentului de cazuri apărut la persoane HIV<sup>+</sup>. Acest excedent datorat infecției HIV a cumulat, între 1985-1989, în SUA, un supliment de aproximativ 25 000 cazuri noi. În anul 1987, tuberculoza extrapulmonară a fost inclusă pe lista bolilor markeri de SIDA la persoanele HIV<sup>+</sup>. Ulterior datele disponibile în țări din Africa (în care ambele infecții sunt foarte răspândite), au confirmat că cele două infecții sunt o asociere reciproc dezavantajoasă.

**Efecte ale infecției HIV asupra tuberculozei.** Alterarea progresivă a capacității de răspuns imun în cursul evoluției infecției HIV se însoțește de



exprimarea unui risc crescut de îmbolnăvire la persoanele dublu infectate. Acest risc poate fi evidențiat în studii prospective: astfel, pe parcursul urmăririi timp de 2 ani a unei cohorte de infectați HIV (drogați i.v.), nu s-a înregistrat nici un caz de tuberculoză în subgrupul HIV<sup>+</sup> IDR<sup>-</sup>, spre deosebire de grupul HIV<sup>+</sup> IDR<sup>+</sup> la care tuberculoza a fost diagnosticată la 14% dintre subiecți. Se acceptă, pe baza datelor disponibile în prezent, că riscul de îmbolnăvire tuberculoasă în populația dublu infectată (cu *M. tuberculosis* și HIV) este de cel puțin 30%, ceea ce înseamnă cel puțin o triplare a formelor clinice de tuberculoză în subpopulația IDR<sup>+</sup> HIV<sup>+</sup> față de populația standard IDR<sup>-</sup> HIV<sup>-</sup> luată ca martor.

Consecințele acestor fapte asupra endemiei tuberculoase dintr-un anumit teritoriu depind de:

- prevalența infecției HIV în populație și dinamica ei;
- profilul preponderent de răspândire a infecției HIV în respectiva populație (tip I sau II Mann). În majoritatea țărilor din Africa și Asia, infecția HIV se transmite preponderent în profil II: heterosexuel, transplacentar și ocazional parenteral, astfel încât ea este mult mai uniform și mai larg răspândită în populație, cuprinde egal ambele sexe și grupele de vârstă 15-55 ani (active sexual). În contextul unei prevalențe înalte a infecției cu *M. tuberculosis* în aceste țări (prevalența infecției la populația 15-50 ani este de 40-50 %), impactul epidemiei HIV asupra endemiei tuberculoase este dramatic;

- prevalența infecției tuberculoase la adulți (15-55 ani);
- riscul anual de infecție tuberculoasă și dinamica lui;
- randamentul principalelor acțiuni de luptă antituberculoasă în teritoriul analizat: proporția de depistare a cazurilor active (noi sau recăderi), proporția cazurilor de tuberculoză luate în tratament și vindecate.

Infecția HIV modifică nu numai proporția de îmbolnăviți printre persoanele deja infectate, dar poate să determine direct, prin creșterea numărului de surse și indirect, prin creșterea ratei de infecții determinate de o sursă, creșterea riscului anual de infecție. Toate aceste influențe patogenice sunt modulate semnificativ de eficiența măsurilor de combatere a tuberculozei în țările cu prevalență mare a ambelor infecții (cum sunt majoritatea țărilor din Africa și Asia). Incidența tuberculozei înregistrează o creștere accentuată când programele de control al tuberculozei sunt inexistente sau ineficace (de exemplu în Malawi, între 1985 și 1989 incidența globală a crescut în medie cu 20% pe an, iar incidența cazurilor sursă cu 15% pe an), dar riscul anual de infecție declină dacă depistarea și tratamentul tuberculozei au o eficacitate acceptabilă (exemplu: Tanzania).

**Prevalența infecției HIV** este încă greu de estimat. OMS aprecia în 1990 existența a 8-10 000 000 persoane infectate HIV, din care peste 5 000 000 în Africa și peste 500 000 în Asia. Pentru anul 2 000 se estimează între 12-18 000 000 infectați HIV, din care 5-6 000 000 bolnavi SIDA. Admițând că riscul de infecție tuberculoasă și riscul de infecție HIV sunt riscuri independente, s-a estimat existența a 3 000 000 persoane dublu infectate (IDR<sup>+</sup> HIV<sup>+</sup>) în 1990.

**Riscul suplimentar indus de coexistența infecției HIV** poate fi estimat din raportul dintre prevalența infecției HIV la bolnavii de tuberculoză în comparație cu prevalența HIV<sup>+</sup> la adulții aparent sănătoși din populația generală; în diferite studii el este de 3-13 ori mai mare. Se acceptă un risc relativ mediu de 3-6 ori mai mare pentru îmbolnăvirea tuberculoasă la infecției HIV decât în populația generală, ceea ce face din coexistența infecției HIV cel mai potent factor favorizant al tuberculozei cunoscut în prezent.

**Efectele tuberculozei asupra evoluției infecției HIV.** Deoarece tuberculoza apare ca manifestare precoce în cursul infecției HIV și determină un amplu răspuns imun mediat celular din partea organismului gazdă, implicând pentru acesta un număr important de limfocite, macrofage și inducând secreția unor cantități importante de limfokine, ea acționează cu un cofactor important în accelerarea evoluției infecției HIV spre stadiul ei final, de imunosupresie gravă: SIDA.

Efectul favorizant asupra multiplicării virusului și lizei limfocitelor T<sup>4+</sup> se datorează stimulării multiplicării limfocitare prin antigenele micobacteriene, eliberării virușilor stocați în macrofagele pulmonare în urma citolizei acestora prin mecanismele de hipersensibilitate celulară (în leziunile tuberculoase) și cantitățile importante de citokine implicate în patogenia leziunilor specifice.

**Patogeneza tuberculozei la infecției HIV.** În condiții normale, numai 10% din persoanele infectate cu *M. tuberculosis* fac un puseu de tuberculoză pe parcursul întregii lor vieți, restul de 90% beneficiind de efectul unei protecții imune. Alterarea progresivă a capacității de răspuns imun în cursul evoluției infecției HIV aduce un risc crescut de îmbolnăvire persoanelor dublu infectate.

Dinamica apariției acestor îmbolnăviri are elemente specifice: primele apar formele clasice de boală, similare îmbolnăvirilor din populația generală (HIV<sup>-</sup>), care nu implică o deteriorare suplimentară a răspunsului imun și care nu diferă de îmbolnăvirile înregistrate în populația HIV<sup>-</sup>. În continuarea acestora, progresiv se adaugă un supliment de îmbolnăviri favorizate de deteriorarea, la început mai discretă, ulterior mai accentuată, a capacității de răspuns imun, până la epuizarea surplusului posibil de reactivări; pe măsură ce alterarea răspunsului imun celular este mai amplă, prezentarea clinică a bolii poate diferi, mai mult sau mai puțin, de cea clasică. În fine, deteriorarea protecției imune poate să atingă niveluri la care însuși riscul de infecție tuberculoasă să fie exacerbat.

*Primoinfecțiile* apărute în acest context *diferă* de cele uzuale *ca poartă de intrare* (proporția primoinfecțiilor digestive mai mare la infecției HIV<sup>+</sup> și *ca tendință evolutivă* (formele benigne, autolimitative, spontan regresive, fiind în acest context absente).

*Diseminarea limfo-hematogenă* este mai pregnantă, dacă nu dominantă, în primoinfecțiile persoanelor HIV<sup>+</sup> cu deficit imun; astfel, localizările diseminative din ficat și măduva hematoformatoare, prezente și la primoinfecțiile

comune (dar spontan și rapid regresive), domină la infecții HIV tabloul clinic, cel puțin din punctul de vedere al valorificării diagnostice.

În lumina celor prezentate se înțelege că *riscul îmbolnăvirii de tuberculoză se manifestă precoce în evoluția infecției HIV*, el precedă momentul infecției (este prezent în populația HIV-) și coexistă încă din fazele inițiale ale infecției HIV, când nu s-a deteriorat încă capacitatea de răspuns imun. Riscul se amplifică proporțional cu această deteriorare, epuizându-se (din punctul de vedere al rinichiului de îmbolnăvire prin reactivare endogenă) înainte ca imunosupresia să atingă o amploare extremă. Fazele mai avansate de imunosupresie adaugă o exagerare a riscului de primoinfecție tuberculoasă, care, odată realizată în acest stadiu, îmbracă aspecte clinice și evolutive particulare, particularități pe care le amplifică proporțional cu gradul deteriorării imune. În final, media acestor situații face ca tuberculoza să fie, cronologic, primul martor clinic al deteriorării imune.

Evoluția diferită a infecției cu *M. tuberculosis* la persoane normale și la infecții HIV permite o mai corectă înțelegere și apreciere a patogenității acestui germen care, strict patogen pentru 10% din populație, se comportă ca oportunist la restul de 90% din infectați, fiind în același timp cel mai „agresiv” dintre oportuniști.

**Aspecte clinice și elemente de diagnostic pozitiv.** În general, *tuberculoza comună* (ftizia) este cea mai frecvent întâlnită patologie asociată infecției HIV în teritoriile cu endemie tuberculoasă ridicată. În aceste teritorii predomină localizările pulmonare ale bolii, iar tabloul clinico-radiologic și elementele de diagnostic pozitiv sunt similare celui cunoscut la populația neinfectată HIV. Elementul particular îl constituie frecvența mare a îmbolnăvirilor.

În teritoriile în care endemia tuberculoasă este redusă, tuberculoza pierde primul loc ca patologie asociată infecției HIV. Ea se manifestă mai târziu, pe parcursul evoluției infecției HIV și îmbracă mai frecvente aspecte clinico-radiologice particulare. Unele din prezentările clinice (în special localizările extrapulmonare) sunt martore ale unei imunosupresii suficient de marcate pentru a justifica desemnarea lor ca diagnostic-marker al stadiului SIDA. În aceste cazuri, în funcție de nivelul depresiei imune atinse în momentul îmbolnăvirii tuberculoase, prezentarea clinică a tuberculozei poate fi diferită de aspectele comune: lipsa formelor cavitare și volumul discret al modificărilor granulomatoase pulmonare traduc numărul redus de celule specifice (limfocite și macrofage) antrenate patogenice în răspunsul gazdei față de multiplicarea micobacteriilor parazite. *Predomină aspectele de tip tuberculoză de primoinfecție* (în oarecare măsură similar celei survenite la copilul mic, pe fondul unei anumite „imaturități” a răspunsului imun), definit de preponderența afectării ganglionare, adesea traducând cu poartă de intrare digestivă, frecvența localizărilor extrapulmonare și tendința la diseminare limfohematogenă. Radiologic, aceasta se reflectă în existența adenopatiilor hilare sau mediastinale (rareori cu focare de consolidare atelectatică, predominant în lobul mediu), imagine miliară sau desen reticulo-nodular de infiltrat interstițial

difuz. Coexistența unor diseminări hepatice și în măduva hematoformatoare este frecventă și persistentă, putând fi valorificată diagnostic prin identificarea bacililor în fragmentele bioptice (prin colorare specifică sau cultivare).

În aceste prezentări clinice, numărul limfocitelor  $T^{4+}$  este redus, demonstrând că aceste forme sunt manifestări ale stadiilor avansate de evoluție și justificând utilizarea lor ca markeri SIDA. Clinic acesta se traduce în estomparea răspunsului dermic la antigenul specific: în acest context se acceptă ca orice test tuberculinic cu dimensiuni de cel puțin 5 mm să fie considerat pozitiv la o persoană cu infecție HIV documentată, iar negativitatea testului dermic să piardă semnificația de excludere a infecției tuberculoase.

Multe din aceste manifestări particulare ale tuberculozei, mai ales localizările ei extrapulmonare pot fi contemporane cu alte infecții oportuniste specifice SIDA. Din această cauză simptome ca febra, transpirațiile nocturne, inapetența și deficitul ponderal progresiv, tusea sau dispneea sunt des întâlnite, oricare din ele poate să constituie un simptom semnal, dar sunt lipsite de semnificație etiologică, putând fi datorate atât tuberculozei evolutive, cât și celorlalte infecții oportuniste sau însăși infecției cu HIV. Diagnosticul de certitudine se bazează pe identificarea bK în spută sau în lavajul bronhiolo-alveolar (prezent la 50-80% din formele pulmonare). În localizările extrapulmonare, bacilul poate fi identificat în produsul de puncție ganglionară. Poliadenopatia, inițial prezentă la majoritatea infectaților HIV și datorată direct acestei infecții, dispare ulterior, ganglionii devenind hipoplazici; reapariția ei în stadiile avansate – coexistând deci cu limfocitopenii marcate – traduce, de regulă, evoluția unei infecții oportuniste, adesea tuberculoasă sau cu micobacterii atipice. Hemocultura și coprocultura (practicată în cazul unor scaune diareice persistente) pentru bK sunt frecvent surse de confirmare a unei tuberculoze evolutive.

**Tratamentul tuberculozei la infecția HIV.** Regimurile standard sunt eficiente și capabile să asigure o vindecare stabilă (sterilizare?) cu condiția să fie administrate corect. Durata globală a tratamentului trebuie prelungită la 9 luni, imunodepresia constituind un criteriu major pentru aceasta. Datorită fie structurii particulare a populației de bolnavi (drogați, marginalizați social), fie patologiei coexistente, toleranța tratamentului antituberculos este redusă și riscul întreruperilor terapeutice sau a abandonului impun o motivare susținută și o supraveghere atentă.

**Profilaxia tuberculozei la infecția HIV.** Deoarece persoanele dublu infectate HIV<sup>+</sup> IDR<sup>+</sup> au un risc semnificativ de a face tuberculoză, chimioprofilaxia este justificată și s-a demonstrat eficientă *pe plan individual*. Pentru aceasta se recomandă ca orice persoană identificată ca HIV<sup>+</sup> să fie testată tuberculinic; în eventualitatea în care este IDR<sup>+</sup> (are o reacție de minim 5 mm) și controlul radiologic și bacteriologic exclud o tuberculoză evolutivă, se va administra o cură standard de chimioprofilaxie cu Isoniazidă, timp de 6 luni. Este în curs de evaluare, în cadrul unor studii clinice controlate, chimioprofilaxia de scurtă durată (3 luni cu INH + RMP + PZM).

**Prevenirea contagiului interindividual având ca sursă bolnavi de tuberculoză HIV pozitivi.** Un prim aspect se referă la *evitarea transmiterii HIV*: trebuie evitate cât mai mult posibil administrările parenterale, de exemplu, din acest motiv se renunță la utilizarea SM în schemele terapeutice; trebuie asigurate circuite sigure de colectare și distrugere (prin incinerare) a instrumentarului de unică folosință și deșeurile contaminate provenind de la bolnavi.

Un al doilea aspect se referă la *protecția contra diseminării infecției tuberculoase*. Îmbolnăvirile survenind la pacienți în stadii avansate ale infecției HIV sunt expuse riscului de ignorare a diagnosticului de tuberculoză, datorită aspectului clinic neobișnuit sub care aceasta se manifestă. Tusea, adesea exacerbată de coexistența altor infecții respiratorii sau de unele tratamente adresate lor poate să favorizeze într-o măsură nebanuită riscul de contaminare. În afara virusului HIV, *M. tuberculosis* este singurul germen periclitant pentru cei din jur pe care bolnavul HIV<sup>+</sup> îl poate disemina, astfel că identificarea prezenței acestuia trebuie să fie o preocupare permanentă în fața oricărei persoane infectate HIV.

## PATOLOGIA CU MICOBACTERII ATIPICE LA INFECTAȚII HIV

**M. avium și SIDA. Epidemiologie.** Dintre micobacteriile oportuniste (facultativ patogene la om), cel mai frecvent implicate ca agenți patogeni la infecția HIV sunt speciile complexului *M. avium* – *M. intracelulare*. Sunt specii larg răspândite în sol și ape, care pot coloniza organismul uman în copilărie înaintea unei eventuale infecții cu *M. tuberculosis*, dar putând să fie dobândite și ulterior infecției cu HIV, dată fiind larga lor disponibilitate în mediul exterior.

Micobacteriile atipice pot să colonizeze organismul uman pe cale digestivă sau aeriană. La imunodeprimați HIV determină o patologie de tip diseminativ, care, odată diagnosticată, constituie un criteriu diagnostic al (stadiului) SIDA. Frecvența recunoașterii acestor micobacterii la bolnavii SIDA în literatura de specialitate depinde de momentul investigării: ante-mortem astfel de micobacterii au putut fi izolate de la 20-30% din bolnavii SIDA, iar la autopsie a fost documentată prezența lor la 50-80% din bolnavi.

**Tablou clinic, radiologie și context diagnostic.** Micobacteriile atipice determină îmbolnăviri numai într-un stadiu avansat de imunosupresie la infecția HIV, cel mai adesea coexistând infecții cu alți „oportuniști”. Manifestările patologice identificate sunt greu de atribuit cu precizie unui anumit tip de oportunist. Dacă se încearcă a se atribui ca specifică unei anume specii oportuniste tabloul clinico-radiologic prezent în momentul în care această specie era singura documentată (situație care nu înseamnă că totdeauna era și singura prezentă), se remarcă că tabloul clinico-radiologic considerat specific diferitelor specii oportuniste se susrapune cel puțin parțial. Din această cauză este important ca în practică, odată identificat un tablou clinico-radio-

logic compatibil cu patologie de imuno-supresat, să se declanșeze un stereotip de tentative de identificare a unui spectru cât mai larg și complet de agenți infecțioși posibil implicați patogen, care să se repete, indiferent dacă s-a soldat cu identificarea unuia sau chiar a mai multor agenți.

În cazul infecțiilor cu micobacterii atipice (cel mai adesea *M. avium*), tabloul clinic arată de obicei: febră, transpirații, deficit ponderal, manifestări digestive de tip durere abdominală și diaree, tuse și/sau dispnee. Tabloul radiologic presupune identificarea de adenopatii hilare ori mediastinale și/sau infiltrate interstițiale sau micronodulare difuz distribuite, cu progresie centrată pe regiunea hilară.

Diagnosticul se bazează aproape exclusiv pe izolarea în culturi a micobacteriei din spută, lichidul de lavaj bronhoalveolar și/sau sânge, în contextul unui bolnav HIV<sup>+</sup> care manifestă elemente ale contextului clinico-radiologic descris anterior.

După izolarea repetată de micobacterii, se începe tratamentul antituberculos standard, urmând ca eforturi ulterioare de identificare (implicând adesea subculturi) să precizeze specia implicată și eventual să determine spectrul de sensibilitate la medicamente *in vitro*.

*Tratament.* *M. avium*, în special variantele frecvent izolate de la bolnavii SIDA, sunt tulpini cu multiple chimiorezistențe (naturale) la medicamentele antituberculoase și nu s-a definit încă o schemă terapeutică sigură eficientă. În orice caz, odată cu izolarea din produsele patologice ale unui bolnav SIDA a unor colonii de micobacterii se recomandă începerea unui tratament asociind 4-5 medicamente antibacilare comune (INH + RMP + PZM + SM + EMB).

După identificarea unei micobacterii atipice se poate încerca adaptarea asocierii de medicamente administrate la spectrul de sensibilități *in vitro* identificat. În cazul *M. avium* rezultatele terapeutice sunt modeste în prezent. Sunt în curs de evaluare formule bazate pe asocierea de Rifampicină 600 mg + Etambutol (15 mg/kg corp) + Ciprofloxacină (1-1,5 g) + Clofazimină (100-200 mg) + Amikacină (10 mg/kg corp). Se studiază eficacitatea altor chinolone în comparație cu Ciprofloxacină. Par promițătoare unele macrolide noi (claritromicina, azitromicina) sau noi derivați de Rifampicină SV (Rifabutin, Ansamicina).

Micobacteriile oportuniste nu prezintă risc de contagiu interuman, eficacitatea tratamentului este incertă, iar toleranța lui este dificilă și adesea grevează serios confortul bolnavului. În decizia de tratament medical trebuie să pornească de la premisa că bolnavul SIDA purtător al unei infecții cu *M. avium* s-ar putea să moară cu această infecție, dar nu neapărat din cauza ei, astfel încât decizia terapeutică trebuie să aparțină bolnavului.

**Alte micobacterii oportuniste implicate patogenetic la om.** O mulțime de alte specii micobacteriene au fost izolate de la pacienți cu imunosupresie documentată. Unele din ele sunt cunoscute că determină ocazional manifestări patologice și la persoane fără o imunodepresie patentă, grefându-se

pe leziuni preexistente. Lista următoare nu este completă sau definitivă, având numai o valoare orientativă.

*M. kansasii*, *M. haemophilum*, *M. scrofulaceum*, *M. flavescens*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. szulgai*, *M. simiae*, *M. fortuitum*, *M. ulcerans* și *M. marinum* sunt curent citate ca specii capabile să infecteze organismul uman, fie în prezența unor condiții variate de imunodepresie, fie în leziuni preexistente. Pentru că sunt larg răspândite în mediul exterior, simpla izolare (cultivare) ocazională a unor astfel de specii, chiar de la persoane cu imunosupresie documentată, nu este suficientă pentru a le implica patogen, pentru aceasta trebuie acceptate drept condiții minimale izolarea repetată (de minim 2 ori), din produse patologice recoltate la interval de cel puțin 7 zile și provenind de la un pacient care prezintă un context clinic sau radiologic compatibil.

Localizările pulmonare, digestive sau infecțiile generalizate incriminează adesea speciile: *M. kansasii* (micobacteria atipică cel mai frecvent izolată din leziuni pulmonare, înainte de extinderea infecțiilor HIV, în Anglia și în statele nordice ale S.U.A.), *M. malmoense*, *M. xenopi* (mai frecvent izolat în nordul Franței și sudul Angliei). Aceleași specii au fost izolate ocazional din adenopatii cervicale, cu evoluție spontană dar foarte lent regresivă și care, puncționate, au fistulizat și supurat prelungit. Pentru localizări ganglionare de acest tip (cel puțin înainte de extinderea infecțiilor HIV), speciile cel mai frecvent implicate patogen erau *M. avium*, *M. intracellulare* și *M. malmoense*.

Infecții ale pielii sau abcese localizate au implicat frecvent câteva specii: *M. marinum* este recunoscut ca agent cauzal al granuloamelor de piscină sau al granuloamelor de acvariu. *M. ulcerans* este cauza unor ulceratii superficiale (cunoscute sub numele de ulcer de Buruli) care au tendință spontană de vindecare, *M. fortuitum* a fost izolat din abcese determinate de administrarea parenterală (subcutanat, intramusculară) a variate medicamente.

## ALTE BOLI ACTINOMICOTICE

**Actinomicozele.** Speciile genului *Actinomyces* și *Arahnia* sunt organisme filamentoase grampozitive, cu creștere lentă, care se diferențiază de fungi prin lipsa membranei nucleare, lipsa chitinei în peretele celular și multiplicarea (reproducerea) prin fragmentarea filamentelor, nu prin spori. Cele mai multe tulpini (inclusiv *Actinomyces israeli*) sunt anaerobe sau microaerofile, cresc la 37°C formând colonii mature în aproximativ o săptămână. Sunt saprofite în cavitatea bucală a omului și animalelor, de unde pot fi aspirate în plămân. Speciile mai frecvent implicate în patologie sunt: *Actinomyces israeli*, *A. odontolyticus* (agent al tartrului dentar), *Arachnia propionica*.

Îmbolnăvirile sunt favorizate de malnutriție și alcoolism, de igiena dentară precară. Cea mai frecventă manifestare clinică este abcesul cervico-facial în care necroza transgresează planurile tisulare. Se întâlnesc și forme pulmo-

nare cu simptome reduse (tuse, expectorație purulentă cu „granule de sulf“, ocazional hemoptizie) și alterare discretă a stării generale (subfebrilitate, deficit ponderal).

*Imaginea radiologică* este variată și polimorfă, cu aspecte de condensare, fibroză, cavități, empiem. Prezența de metastaze septice în țesutul subcutanat sugerează și ușurează diagnosticul prin posibilitatea identificării agentului în puroiul extras prin puncție.

Sensibilitatea germenului este foarte bună la Penicilină; se recomandă 10 milioane u./zi în perfuzie, 4-6 săptămâni, urmat de administrare per orală până la 6 luni și drenaj chirurgical al abceselor sau empiemului.

**Nocardiozele.** Speciile de *Nocardia*, organisme filamentoase slab gram-pozitive (și acid-alcool-rezistente) cu tendința de a se fragmenta în forme cocobacilare, aerobe și multiplicându-se la un evantai larg de temperaturi, sunt saprofite pe sol, în materiale organice în curs de descompunere, și pot ajunge în plămân pe cale inhalatorie sub formă de aerosoli. Nu produce spori. Speciile ocazionale patogene la om sunt *Nocardia asteroides* și, mai rar, *N. braziliensis* sau *N. farcinica*.

Îmbolnăvirile oportuniste se produc la imunosupresați, alcoolici etc. *Aspectul clinic* nu se poate diferenția de alte infecții pulmonare cronice prin simptomatologie (tuse, spută purulentă, inapetență și deficit ponderal) sau imagine radiologică (care reproduce aspectele diverse și polimorfe din tuberculoză). Se citează posibila extensie prin continuitatea la pleură sau mediastin sau diseminări hematogene. *Diagnosticul* se confirmă prin examenul sputei sau al materialelor histologice cu colorație Gram.

*Tratamentul* indicat este cu sulfamide (sulfadiazină până la 9 g/zi) sau eritromicină, tobramicină, amikacină, cicloserină.

## TRATAMENTUL TUBERCULOZEI

### INTRODUCERE

**Obiectivele tratamentului antituberculos.** Dat fiind caracterul de boală infecto-contagioasă endemică cu ample consecințe sociale, tratamentul tuberculozei trebuie să aibă în vedere, simultan, două obiective:

- ♦ *individual* (reprezentând interesele pacientului) să vindece boala conservând sau restaurând cât mai repede capacitatea de muncă și integrarea în familie și societate a pacientului, într-un cuvânt poziția socială și economică:

- ♦ *comunitar* (reprezentând interesele colectivității căreia îi aparține pacientul): să utilizeze cât mai eficient resursele disponibile pentru a reduce riscul de infecție și/sau îmbolnăvire în colectivitate, îmbunătățind astfel nivelul endemiei tuberculoase și, prin aceasta, condițiile economice și sociale ale populației.

Ambele aspecte impun o evaluare permanentă a desfășurării și eficienței tratamentului și respectarea regulii: *tratamentul tuberculozei nu trebuie început înainte de a asigura un diagnostic cât mai cert.*



**Populații bacteriene în leziuni.** Populațiile de micobacterii din diversele tipuri de leziuni sunt extrem de variate ca număr și ritm de multiplicare. Se acceptă că cea mai numeroasă populație bacteriană (de ordinul  $10^{6-9}$  bacili), se află în focarele pneumonice înainte de cazeificare sau după lichefierea cazeumului și stabilirea comunicației cu bronhia de drenaj, și în special în cavitățile tuberculoase. Numărul bacililor este proporțional cu volumul leziunii pneumonice sau cu suprafața internă a cavernei (în acest din urmă caz este ușor de intuit că suprafața sferică a cavernei poate fi asimilată cu suprafața mediului de cultură, element care determină direct numărul maxim de germeni ce poate fi atins în condiția dată). Restul tipurilor de leziuni conțin populații sub  $10^5$  germeni.

Ritmul de multiplicare al germenilor este maxim (timp de generație 18-24 ore) în focarele pneumonice și peretele cavității, pe când în celelalte tipuri de leziuni este semnificativ mai redus. Diviziunile celulare nu sunt sincronizate și ritmul de multiplicare nu este simultan egal pentru întreaga populație bacteriană a leziunilor.

Structura histopatologică complexă a leziunilor și condițiile de multiplicare diferite explică de ce în leziunile tuberculoase active se află simultan germeni în plină multiplicare exponențială, germeni cu multiplicare lentă, germeni cu multiplicare ocazională (intermitentă) și germeni dormanți. Proporția acestor subpopulații este variabilă în timp și depinde semnificativ de mozaicul de modificări histopatologice coexistente la bolnav.

Activitatea medicamentelor antituberculoase diferă, între altele, și în funcție de ritmul de multiplicare al germenilor expuși acțiunii lor. Se consideră un efect bactericid, reflectat în rate de scădere a numărului de bacili în multiplicare rapidă și un efect sterilizant, reflectând efectul bactericid (de înlăturare) asupra germenilor cu multiplicare lentă, intermitentă sau dormanți. Cea mai intensă (rapidă) bactericidie este realizată de Isoniazidă, urmată de rifampicină (cu eficacitate medie), în timp ce Streptomycină (ca și celelalte aminoglicozide cu acțiune antituberculoasă), Pirazinamidă și Etambutolul exercită un efect bactericid modest în funcție de poziția germenilor. Activitatea sterilizantă (de înlăturare a germenilor cu multiplicare lentă sau ocazională/intermitentă) este redusă la Isoniazidă și valoroasă în cazul Rifampicinei (activă în special pe germenii cu multiplicare ocazională) și Pirazinamidei (adică pe germenii dormanți sau cu multiplicare lentă intracelular, la pH acid).

Deși, cel puțin în cazul leziunilor cavitare, primul efect urmărit și primul rezultat constatat este realizarea unei bactericidii maxime în cel mai scurt interval de timp posibil, nu trebuie considerat că efectul sterilizant este exclusiv obiectivul fazei de continuare (consolidare) a tratamentului. El trebuie avut în vedere încă de la startul chimioterapiei, având în vedere că:

- ♦ subpopulații bacilare cu multiplicare lentă, intermitentă, ocazională (și poate dormante) există încă de la început în orice leziune, iar înlăturarea lor presupune o expunere de durată lungă la medicamentele apte să o facă;
- ♦ acțiunea bactericidă poate determina ea însăși, ca efect asociat nedorit, o creștere a dimensiunilor subpopulațiilor cu multiplicare lentă;

♦ remanierea histopatologică a leziunilor, favorizată de bactericidia medicamentoasă prin modificarea raportului dintre numărul și agresivitatea germinilor și capacitatea de apărare (nu exclusiv imună) a organismului, poate modifica accesul medicamentelor la această categorie de germeni (gherilarzi) sau le poate reduce și mai mult ritmul de multiplicare, scăzând astfel șansele de înlăturare a acestora.

## MEDICAMENTE ANTITUBERCULOASE

**Clasificare.** Din punctul de vedere al utilizării clinice, medicamentele antituberculoase pot fi grupate astfel:

♦ *esențiale*, foarte amplu utilizate pe scară mondială în tratamentul tuturor localizărilor și formelor clinice de tuberculoză (nou depistate sau reactive) cu germeni sensibili; din această cauză sunt larg accesibile și (relativ) ieftine. Ele se subîmpart în majore: Isoniazida și Rifampicina; de asociere: Pirazinamida, Streptomicina și Etambutolul;

♦ *de rezervă*, utilizate rar, ca înlocuitori ai medicamentelor esențiale la cazurile cu chimiorezistență sau cu imposibilitatea administrării acestora datorită unor efecte adverse majore, incompatibile cu continuarea administrării lor. În această grupă sunt incluse: Etionamida (ETMN), Cicloserina (CS, T), Ciprofloxacina (CPX, Q). Ele au eficacitate modestă și toleranță redusă, sunt puțin disponibile și scumpe, fiind folosite în situații extreme.

Vor fi amplu prezentate medicamentele antituberculoase majore și de asociere, cele de rezervă putând fi studiate în cărți de specialitate.

### IZONIAZIDA (INH, H)

Este hidrazida acidului izonicotinic. Introdusă în utilizare clinică începând din 1952, este un medicament *antituberculos major*, având o *bună activitate bactericidă* atât pe germenii în multiplicare rapidă intracelular, cât și pe cei din mediul extracelular. Buna difuzibilitate intracelulară, toxicitatea redusă, toleranța bună, stabilitatea preparatului și costul redus au făcut din Isoniazidă medicamentul cel mai larg utilizat atât în tratamentul, cât și în profilaxia tuberculozei.

În ultimii ani, i se impută o eficacitate limitată asupra populațiilor micobacteriene în curs de multiplicare intermitentă și „dormante“, adică a bacililor restanți în leziuni după consumarea etapei de bactericidie inițială rapidă și a căror înlăturare cât mai completă (efectul „sterilizant“) constituie condiția unei vindecări persistente.

*Mecanismul de acțiune* nu este exact cunoscut. Se acceptă că alterează (inhibă) sinteza acizilor micolici, determinând ruperea peretelui celular a micobacteriilor sensibile.

*Absorbție:* rapidă în administrarea orală (comprimate a 100 mg); se poate administra și parenteral sau i.v. (fiole de 10 ml cu soluție 2,5 % sau 5 %).

*Distribuție:* amplă în toate țesuturile și fluidele organismului, inclusiv LCR, exsudate seroase (pleurale, peritoneale etc.) sau țesuturi necrozate (cazeificate). Traversează placentă dar nu s-au înregistrat, nici experimental nici clinic, efecte embriocide sau teratogene, astfel că poate fi administrată fără precauții la femeia gravidă. Este excretată în lapte în concentrații echivalente celor serice la mamă (poate determina astfel unele manifestări adverse la sugar: gustul amar poate duce la refuzul suptului).

*Legare de proteinele plasmatice:* joasă.

*Concentrația serică de vârf:* la 1-2 ore după administrarea perorală.

*Biotransformare:* hepatică, prin acetilare în metaboliți inactivi, a cărei rată este determinată genetic (acetilatori rapizi și lenți, reprezentați în proporții aproximativ egale în populația noastră: la acetilatorii lenți N-acetiltransferaza hepatică este relativ redusă). Restul poate fi conjugată.

*Timpul de înjumătățire:* la acetilatori rapizi: 0,5-1,5 ore, la acetilatorii lenți: 2-5 ore; poate fi prelungit în caz de insuficiență hepatică sau de insuficiență renală severă.

*Eliminare:* renală (70 % în 24 ore), din care 93 % (la acetilatori rapizi) sau 63% (la acetilatorii lenți) sub formă acetalată, 7 % (respectiv 33 %) ca izoniazidă liberă sau glicurono-conjugată. Mici cantități se elimină în salivă, spută (determinând poate scăderea dramatică a contagiozității sputei imediat după începerea tratamentului, indiferent de persistența și concentrația bacilară în spută).

*Interacțiuni medicamentoase mai importante și de alt gen, cu posibilă semnificație clinică:*

- ♦ administrarea simultană de glucocorticoizi (în special prednisolon) poate accentua metabolizarea sau eliminarea Isoniazidei, scăzând nivelul ei seric, cu semnificație probabil mai importantă pentru acetilatorii rapizi;

- ♦ consumul zilnic de alcool simultan cu administrarea Isoniazidei poate accelera metabolizarea acesteia sau crește incidența hepatotoxicității izoniazidice;

- ♦ administrarea de disulfiram (Antalcol) simultan cu izoniazide poate duce la o incidență crescută a efectelor pe SNC (amețeli, incoordonare, iritabilitate sau insomnie), necesitând reducerea dozelor sau abandonarea disulfiramului;

- ♦ antiacidele conținând aluminiu întârzie și reduc absorbția izoniazidei; dacă nu se renunță la ele, trebuie administrate cel mai curând la o oră după izoniazidă;

- ♦ fenitoina administrată în timpul unui tratament cu izoniazidă prezintă toxicitate crescută datorită nivelelor serice mai mari; administrarea concomitentă a celor două medicamente se însoțește de creșterea concentrațiilor serice pentru ambele medicamente, dar prima manifestare de toxicitate aparține fenitoinii.

*Interferențe cu rezultatele unor teste de laborator, de reținut:*

- ♦ izoniazida poate determina rezultate fals-pozitive la determinarea glucozei în urină cu sulfat de cupru;

- ♦ bilirubina serică, TGO și TGP serice pot înregistra valori crescute în cursul administrării izoniazidei.

Administrarea izoniazidei trebuie să se bazeze pe o analiză atentă risc-beneficiu la alcoolici activi, în tratament, sau cu tare funcționale hepatice, la persoanele cu convulsii sau cu insuficiență renală severă (creatinina serică peste 6 mg%).

*Reacții adverse:*

1. *Majore*

- ♦ izoniazida a fost incriminată drept cauză a unor hepatite (de tip hepatocelular) care apare în primele luni de administrare (cu totul incidental ulterior). Frecvența corelează cu vârsta, abuzul de alcool sau coexistența unei infecții cu virusul hepatic B. Riscul hepatic a impus circumspecție în recomandarea prea largă (nu deplin justificată) a chimioprofilaxiei cu izoniazidă, dar nu împieteează asupra utilizării non-discriminative a INH în tratamentul tuturor formelor de tuberculoză cu germeni sensibili. În cursul tratamentelor antituberculoase, dacă se diagnostichează o hepatită medicamentoasă, INH poate fi reluată după o întrerupere care acoperă perioada de regresie a tabloului clinic și biochimic al hepatitei.

2. *Minore*

- ♦ manifestări de nevrită periferică, atribuite interferenței cu metabolismul piridoxinei. Se pot întâlni la inactivatorii lenti de vârstă medie sau avansată, alcoolici, diabetici sau cu aport dietetic insuficient de piridoxină; pot fi prevenite sau amendate prin administrare de piridoxină 10-100 mg/zi;
- ♦ foarte rar: disconfort gastric, grețuri sau vărsături, amețeli;
- ♦ s-au mai descris: sindrom pelagroid, diverse rash-uri cutanate, ginecomastie la bărbat, sindrom pseudolupic.

## RIFAMPICINA (RMP, R)

A fost introdusă în practică la începutul anilor '70, și constituie partenerul cel mai bun (deci obligator) al Isoniazidei în tratamentul actual al oricărei forme de tuberculoză. Este un *antibacterian cu spectru larg*, dar utilizarea Rifampicinei pentru alte afecțiuni decât cele determinate de micobacterii trebuie extrem de sever limitată. Utilizarea ei în infecții cu floră nemicobacteriană poate fi foarte eficient suplinită de o multitudine de alte produse, în timp ce pentru tratamentul infecțiilor micobacteriene nu există medicamente de valoarea RMP care să o poată înlocui.

*Mecanism de acțiune:* bactericid, inhibă sinteza de ARN bacterian (se leagă strâns de subunitatea beta a ARN – polimerazei ADN dependente împiedicând cuplarea acestei enzime cu molecula ADN și deci inițierea transcripției ARN).

*Absorbție:* digestivă bună. Recent se comercializează preparate administrabile i.v. (cele 300 mg pulbere liofilizată de RMP se dizolvă în 5 ml solvent și apoi se diluează în 250 ml soluție perfuzabilă în interval de 2-3 ore).

*Distribuție:* difuzează bine în toate țesuturile și fluidele organismului, inclusiv LCR. Realizează concentrații terapeutice în salivă. Traversează placenta și este prezentă în secreții, inclusiv în lapte. Realizează la dozele uzuale concentrații sanguine ce depășesc mult concentrația minimă inhibitoare.

Rifampicina este bactericidă indiferent de pH, este activă atât asupra germenilor în multiplicare rapidă, cât și a celor cu multiplicare intermitentă sau dormanți, atât intracelular, cât și extracelular. Poate fi administrată fără precauție la femei gravide.

*Legarea de proteine plasmatice:* înaltă.

*Concentrația serică maximă:* la 1,5-4 ore; poate fi redusă sau întârziată de administrarea medicamentului simultan cu alimente, mai ales bogate în grăsimi (de aici importanța administrării dozelor pe stomacul gol).

*Timpul de înjumătățire:* 1,5-5 ore, scade proporțional cu autoinducția enzimatică în cursul primelor 2 săptămâni de tratament: crește cu doza, probabil datorită saturării mecanismelor de excreție biliară. Persistența concentrațiilor plasmatice semnificative de rifampicină se datorează existenței unui ciclu entero-hepato-biliar.

*Biotransformare:* hepatică – dezacetilare rapidă prin enzime oxidative microzomale cu formarea de 25-O-dezacetil-rifampicină, metabolit activ. Hidroliza conduce la un metabolit inactiv (3-formil-rifampicina) care se elimină urinar.

*Eliminare:* biliar – fecală (60-65% din doză și renală 6-15% ca rifampicină activă, 15% ca metabolit activ: dezacetil-rifampicina, 7% ca metabolit inactiv: formil-rifampicina). Urinile emise la 3-6 ore după administrare RMP sunt colorate în roșu-cărămiziu până la roșu-brun, proporțional cu conținutul de RMP și metaboliți; este necesar ca pacienții să fie preveniți asupra colorării urinei și inocuității acesteia; identificarea colorării urinei poate fi folosită ca mijloc de verificare a afirmației de ingestie a prizei de tuberculo-statice în cursul unor controale inopinate.

RMP nu poate fi înlăturată din sânge nici prin hemodializă, nici prin dializă peritoneală.

*Interacțiuni medicamentoase:* datorită efectului de inducție enzimatică, administrarea unei largi varietăți de medicamente este semnificativ influențată, în sensul reducerii concentrațiilor serice. Astfel: adreno (gluco- sau mineralo) corticoizii, anticoagulantele (cumarinice sau indandionice), antidiabeticele orale, glicozidele digitale, kinidina, contraceptivele orale și estrogenii, metadona, diazepamul, fenitoina, trimetoprim, xantinele (și alte medicamente) riscă să realizeze concentrații sanguine sub cele uzuale, uneori chiar sub cele eficiente. Aminosalicilații pot împiedica asupra absorbției RMP, de aceea trebuie administrați la cel puțin 6 ore distanță de priza RMP.

Abuzul de alcool favorizează hepato-toxicitatea indusă de RMP (rară) sau cea ocazionată de utilizarea unei doze unice mari sau de administrarea prelungită de medicamente hepatotoxice la bolnavii în tratament cu RMP.

*Interferențe cu rezultatele unor teste de laborator:*

♦ Testul cu bromsulfoftaleină (BSP) poate da rezultate pozitive (retenție) dacă este efectuat în ziua în care s-a administrat doza de RMP.

- ♦ Analizele spectrometrice sau colorimetrice în urină pot fi alterate de colorația roșu-cărămizie sau roșu-brună a urinei datorate RMP.

- ♦ Testul Coombs (direct) poate deveni pozitiv în timpul administrării RMP.

- ♦ Testele standard microbiologice pentru determinarea concentrațiilor serice de folați și vitamină B<sub>12</sub> pot fi alterate de concentrațiile sanguine terapeutice ale RMP.

- ♦ Determinarea concentrației serice a ureei, bilirubinei, acidului uric, TGO sau TGP poate releva valori mai mari în cursul administrării RMP, fără să aibă semnificație patologică.

*Efecte adverse:* administrată în dozele uzuale, RMP determină rar efecte adverse minore reprezentând elementele de disconfort pentru pacient și foarte rar efecte adverse majore, prezentând risc pentru starea de sănătate viitoare a bolnavului.

1. *Majore:* s-au descris și se acceptă că pot apărea printr-un mecanism de hipersensibilizare la RMP, cu/fără anticorpi circulanți ai RMP, următoarele tipuri de reacții adverse majore:

- ♦ manifestări astmatice, asociate rar cu colaps sau șoc;
- ♦ purpură trombocitopenică;
- ♦ anemie hemolitică acută;
- ♦ insuficiență renală, acută prin nefrită interstițială de hipersensibilizare la RMP sau necroză tubulară. Este cea mai severă manifestare adversă, dar se înregistrează foarte rar, la bolnavi la care se reia tratamentul cu RMP după o perioadă de câteva luni de întrerupere a administrării, dacă anterior administrarea RMP s-a făcut intermitent, iar la reluare se utilizează din nou administrarea intermitentă. Se pare că apariția ei este influențată de dozajul mai mare utilizat pentru administrarea intermitentă.

2. *Minore:*

- ♦ icter non-hepatic: în cursul administrării zilnice a RMP, mai ales la consumatorii cronici de alcool, bătrâni sau tărâți hepatic, poate apărea după primele săptămâni de tratament o colorație icterică discretă sau francă, fără alterarea testelor hepatice. Aceasta este efectul unei acumulări de bilirubină, consecință a competiției cu RMP pentru aceeași cale de epurare; suspendarea câtorva prize de RMP, până la dispariția colorației icterice, este suficientă pentru înlăturarea definitivă a acestei probleme. Între timp inducția enzimatică determinată de RMP crește capacitatea enzimatică microzomială până la nivelul care asigură epurarea simultană eficientă a ambelor tipuri de molecule;

- ♦ cefalee, frison și ascensiune febrilă apărând la 2-6 ore de la priza de RMP, numai în ziua prizei, la primele prize imediat după începerea primului tratament, mai frecvent în cazul administrării intermitente, la forme avansate de tuberculoză și dispărând spontan după câteva ore (*flulike syndrome*). Nu este o manifestare de hipersensibilitate, nu necesită administrare de antihistaminice sau corticoizi și, mai ales, nu trebuie să ducă la suspen-

darea administrării RMP. Reprezintă un efect tip Herxheimer determinat de bactericidia extrem de agresivă a primelor doze (mai mari la administrarea 2/7) pe o populație micobacteriană extrem de numeroasă (leziuni avansate) și constituită predominant de subpopulații în multiplicare activă (datorită ritmului intermitent de administrare), însoțită probabil de eliminarea în circulație a unor cantități mari de componente de tip tuberculinic și/sau de TNF. Nu trebuie confundată cu reacțiile similare înregistrate la reluarea tratamentului cu RMP în administrare intermitentă, când aceleași manifestări pot preceda apariția manifestărilor severe de tip hemoliză acută sau insuficiență renală;

- disconfort digestiv (senzație de plenitudine gastrică, inapetență), greață, eventual vărsături: cele mai multe din aceste manifestări pot fi acceptate și tolerate de un bolnav atent motivat ca preț al unei vindecări mai certe.

### PIRAZINAMIDA (PZM, Z)

Este un *antibacterian cu acțiune exclusiv pe micobacterii*, dar nu toate speciile de micobacterii sunt sensibile. Dintre speciile complexului *M. tuberculosis*, *M. bovis* prezintă rezistență naturală la PZM.

*Mecanismul de acțiune* este necunoscut. PZM este activă numai la pH acid (5-5,5), deci numai asupra bacililor intracelulari sau a celor extracelulari din zonele de necroză cazeoasă, unde pH-ul este acid ca urmare a cantităților importante de enzime lizozomale eliberate cu ocazia distrucției celulare. Este bactericidă sau bacteriostatică în funcție de concentrație și de susceptibilitatea tulpinei micobacteriene; pentru tulpinile de b.K. sensibile, este bactericidă la concentrații realizate de dozele standard. Are avantajul de a fi activă pe germenii dormanți sau cu multiplicare intermitentă, deci are acțiune sterilizantă.

*Absorbție:* se absoarbe rapid și aproape complet din tubul digestiv. Pentru administrare i.v. se poate recurge la Morfozinamidă, derivat al PZM condiționat ca pulbere liofilizată în flacoane de 1 g.

*Distribuție:* amplă în toate țesuturile și fluidele organismului (inclusiv LCR, bilă, salivă).

*Legarea de proteinele plasmatic:* moderată.

*Biotransformare:* suferă hidroliză în acid pirazinoic (metabolit activ), predominant la nivelul ficatului. Acidul pirazinoic este ulterior hidroxilat în metaboliți inactivi.

*Concentrația serică de vârf:* 2 ore.

*Timul de înjumătățire:* 9-10 ore, crescut în insuficiența hepatică sau renală.

*Eliminare:* renală, prin filtrare glomerulară.

*Interacțiuni medicamentoase și de alt gen, cu semnificație clinică:* PZM poate determina creșteri ale concentrației serice de acid uric și astfel influența indirect eficacitatea allopurinolului, colchicinei, sulfpirazonei sau pro-

benecidului, toate medicamente utilizate pentru scăderea hiperuricemiei din artrita gutoasă. Poate determina creșterea sensibilității cutanate la radiația solară.

*Interferențe cu rezultatele unor teste de laborator:* poate altera rezultatul determinărilor de corpi cetonici în urină; uneori determină creșteri ale concentrațiilor serice de acid uric, TGO, TGP.

*Reacții adverse:*

1. *Majore:* foarte rar hepatotoxică; trebuie inclusă pe lista medicamentelor care pot fi implicate în apariția hepatitei după excluderea etiologiei virale.

2. *Minore:*

♦ Roșeața (congestie) tegumentară însoțită de senzație de căldură și înțepături, la 2-6 ore de la priză, mai frecvente și mai ample după dozele mari utilizate în administrarea intermitentă (2/7), reprezentând pareza vasomotorie cutană, uzuală la derivații acidului nicotinic. Constatarea acestei roșeli poate fi utilizată ca mijloc de verificare a ingestiei PZM la pacienți.

♦ Greață, amplificându-se treptat până la vărsături și senzație de repulsie față de medicament, instalată și accentuată progresiv cu durata administrării PZM, făcând uneori dificilă și chiar imposibilă administrarea PZM mai mult de 3 luni.

Se pare că este vorba de o „condiționare negativă“, involuntară a pacientului, favorizată de gradul de dificultate la ingestia comprimatelor asociată cu un miros dezagreabil, pe care bolnavul nu-l reclamă uneori decât dacă este chestionat, și pe care nu-l poate defini precis, traducând probabil o reflectare olfactivă a unei uricemii crescute. Prin frecvența și consecințele ei asupra compliancei pacientului reprezintă o problemă curentă, adesea posibil de rezolvat numai printr-o administrare fracționată (2-3 cpr la 10-15 minute interval) și printr-o motivare agresivă.

♦ Manifestări articulare de hiperuricemie, sunt însă foarte rare.

*Produse comerciale, condiționare:* Pirazinamida comprimate a 0,5 g.

### ETAMBUTOLUL (EMB, E)

Este antibacterian cu acțiune exclusiv pe micobacterii. Nu toate speciile de micobacterii sunt sensibile, dar toate tulpinile sălbatice ale complexului *M. tuberculosis* sunt sensibile.

*Mecanismul de acțiune* nu este deplin cunoscut. Are *efect bacteriostatic* la concentrațiile realizate cu dozele comune, fiind activ numai asupra micobacteriilor în diviziune, cărora le suprimă multiplicarea interferând cu sinteza RNA, indiferent de pH sau de localizarea intra- și extracelulară. Este utilizat în schemele terapeutice în special pentru protecția pe care o poate asigura față de selecția mutanților rezistenți la celelalte droguri asociate.

*Absorbție:* rapidă (75-80%) din tubul digestiv. Administrarea fracționată nu realizează concentrații sanguine eficiente (obligatoriu priză unică, preferabil à jeun).



*Distribuție:* largă în toate țesuturile și fluidele organismului, cu excepția LCR: nu penetrează meningele normale, penetrație slabă pentru meningele inflamate. Realizează concentrații înalte în rinichi și urină, în plămâni și spută, dar numai concentrații joase în exsudate (pleural, ascitic). În eritrocite realizează concentrații superioare celor plasmatice, ceea ce asigură un efect-depозit pentru 24 ore. În laptele matern concentrații echivalente celor serice.

*Legarea de proteinele plasmatice:* joasă.

*Biotransformare:* redusă: până la 15% din doză este transformată hepatic în metaboliți inactivi.

*Concentrația serică de vârf:* la 2-4 ore.

*Timpul de înjumătățire:* 3-4 ore (dublu în insuficiența renală).

*Eliminare:* renală, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară, atât ca atare, cât și metaboliți inactivi. Aproximativ 20% din doză este eliminată în fecale.

*Interacțiuni medicamentoase și de alt gen, cu semnificație clinică:* EMB având efect bacteriostatic la doze mici poate defavoriza acțiunea bactericidă a celorlalte droguri administrate asociat.

*Interferențe cu rezultatele unor teste de laborator:* poate determina concentrații serice crescute de acid uric.

*Reacții adverse:*

1. *Majore:* rare (la doze mai mari de 25 mg/kg corp în administrare zilnică), ca nevrite optice retrobulbare. Modificările sunt de regulă reversibile la suspendarea promptă a administrării dar se pot agrava sau deveni ireversibile dacă se continuă administrarea în aceleași doze. Riscul toxic este exacerbă de insuficiența renală. Sub vârsta de 6 ani nu este recomandabilă utilizarea EMB deoarece identificarea acestui tip de toxicitate este foarte dificil.

2. *Minore:* disconfort digestiv, rar grețuri sau chiar vărsături.

*Produse comerciale, condiționare:* Etambutol capsule sau comprimate a 250 mg.

## AMINOGLICOZIDE

**Streptomicina (SM, S), Kanamicina (KM, K), Amikacina (AM, A), Viomicina (VM, V), Capreomicina (CPM, C)** sunt antibacteriene cu spectru larg dar active și pe micobacterii. Se utilizează în ordinea menționată mai sus, care le clasează în funcție de eficacitate (descrescând spre dreapta), toxicitate, disponibilitate și cost (crescând spre dreapta). Cum chimioresistența la o aminoglicozidă implică chimioresistență la cele ce o precedă dar nu și la cele care o succedă (ca regulă generală), și cum toxicitatea crește și eficacitatea scade spre dreapta enumerării, se recomandă să nu se utilizeze niciodată un aminoglicozid înainte de a epuiza posibilitățile de valorificare a celui care-l precedă. Cum farmacocinetica și farmacodinamica aminoglicozidelor sunt similare, ele vor fi ilustrate prin *Streptomicină*, cel mai larg utilizat dintre ele.

*Mecanismul de acțiune:* transportate activ prin peretele celular al bacteriilor, se leagă ireversibil la una sau mai multe proteine-receptor specifice pe subunitatea 30 S a ribosomilor bacterieni, interferând cu formarea complexelor dintre ARNm și aceste subunități. În timp ce majoritatea antibioticelor care interferează cu sinteza proteinelor bacteriene sunt bacteriostatice, aminoglicozidele sunt bactericide deoarece favorizează accelerarea în cascadă a transportului transmembranar de aminoglicozid ducând în cele din urmă la alterarea peretelui celular și liză bacteriană. Sunt active la pH alcalin, deci pe germenii care se multiplică extracelular, în afara zonelor de necroză recentă.

*Absorbție:* foarte redusă din tubul digestiv. Se absorb bine și rapid după administrare intramusculară.

*Distribuție:* inițial în lichidul extracelular ulterior și în țesuturi. Difuzează greu, prin meningele normale (KM și AM realizează în LCR concentrații de 10-20% din cele serice), dar acceptabil prin meningele inflamate (până la 50% din concentrația sanguină). Traversează placenta și prezintă risc de toxicitate la făt: nefrotoxicitate, surditate bilaterală congenitală ireversibilă la copii ai căror mame au făcut tratament cu SM în timpul sarcinii, de aceea este contraindicată administrarea la femeia gravidă. Difuzează în exsudate (pleural, ascitic), dar nu în secrețiile bronșice.

*Legarea de proteinele plasmatice:* SM: redusă/moderată, KM: nulă, AM: foarte redusă.

*Biotransformare:* nu sunt metabolizate.

*Concentrația serică de vârf după administrarea i.m. la 1-1,5 ore.*

*Eliminarea renală.* Trebuie o deosebită atenție la administrarea la sugari, datorită „imaturității“ funcționale renale și la bătrâni (se recomandă doze reduse la 75% chiar când testele uzuale sunt normale). Aportul hidric trebuie să fie suficient la bolnavii în tratament cu aminoglicozide, suplimentat la bolnavii deshidratați.

*Interacțiuni medicamentoase și de alt gen, cu semnificație clinică:*

- ♦ Nu se asociază niciodată două aminoglicozide (sumează toxicitatea, nu și eficacitatea, deoarece concurează pentru aceleași mecanisme de transport transmembranar); în cursul unui tratament cu aminoglicozide pe cale generală nu se administrează suplimentar un aminoglicozid intrapleural etc. (supradozaj cu riscul de toxicitate).

- ♦ Aspirina, salicilații, diureticele de ansă administrate concomitent cresc riscul oto- și nefrotoxicității.

- ♦ Antihistaminicele și fenotiazinele (medicația antivertiginoasă) pot masca simptomele de ototoxicitate.

- ♦ Efectul medicației antimastice este eventual redus.

*Interferența cu rezultatele unor teste de laborator:* pot fi înregistrate în cursul tratamentelor cu aminoglicozide creșteri ale valorilor serice pentru uree, creatinină, bilirubină, TGO, TGP, FA, LDH sau scăderea concentrațiilor serice pentru  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ .

*Reacții adverse:*1. *Majore*

♦ Tulburări vestibulare sau auditive prin afectarea perechii a VIII-a de nervi cranieni, cu amețeli, dificultăți de menținere a mersului drept, eventual nistagmus, vărsături. Deficitul este permanent, dar mulți pacienți îl compensează prin mecanismele oculare și proprioceptive. Riscul crește cu doza și vârsta. Afectarea auditivă inițial manifestată prin acufene, senzație de plenitudine – tensiune în ureche, dar și scăderea acuității auditive, este rară. Reacțiile sunt practic absente la administrarea intermitentă.

Nefrotoxicitatea tradusă prin nefrite tubulare este rară (practic absentă în administrarea intermitentă).

♦ Accidental șoc anafilactic.

2. *Minore*

♦ Paretezii periorale (senzația de mască facială).

♦ Potențează blocul neuro-muscular curaric, deci este contraindicat la pacienți cu miastenia gravis.

*Produse comerciale, condiționare:* prezentate uzual sub formă de flacoane cu 1 g pulbere liofilizată; se recomandă administrarea în doză unică, 15-20 mg/kg corp (fără a depăși 1-1,5 g/zi), alternând locurile de injectare intramusculară și neutilizând soluții cu concentrație mai mare de 500 mg/ml (uzual 250 mg/ml, adică pulberea dintr-un flacon dizolvată în 4 ml solvent). În administrare i.v. se va evita doza – embolus (risc de blocadă neuro-motorie), recurgând la perfuzarea lentă a unei diluții corespunzătoare (2-400 ml). Deoarece soluțiile de aminoglicozide sunt incompatibile cu alte soluții (de exemplu în amestec cu beta-lactamice: peniciline și cefalosporine se inactivează mutual în mod substanțial) și formează complecși cu multe substanțe, nu se vor amesteca cu alte soluții de medicament, iar administrarea simultană se va face cu seringi și în locuri diferite.

**REGIMURI TERAPEUTICE**

Administrarea medicamentelor antituberculoase se face conform unor scheme, numite curent regimuri terapeutice, în care se precizează prescurtat, sub forma unor formule de tip algebric:

- durata (în luni;
- asocierea de medicamente administrate (enumerarea simbolurilor acestora);
- ritmul de administrare a prizelor (cifra subscrisă ca indice ultimei litere din enumerarea de medicamente reprezintă numărul de prize administrate într-o săptămână în cazul administrării intermitente; lipsa oricărui indice înseamnă administrare zilnică); dozajul fiecărui medicament în parte este condiționat de ritmul de administrare;
- modificările pe parcursul tratamentului (diferitele etape/faze ale acestuia) sunt separate de semnul plus.

De exemplu: 2 RHSZ + 4 RH<sub>3</sub> este formularea prescurtată a unei scheme terapeutice bifazice cu durată globală de 6 luni, constând într-o primă fază („faza de atac”) cu durata de 2 luni, în cursul căreia asocierea de 4 medicamente: Rifampicină + Isoniazidă (Hidrazidă) + Streptomycină + Pirazinamidă este administrată zilnic (se subînțelege că respectând dozajul recomandat pentru acest ritm), urmată de o a doua etapă (faza de continuare”) în care, timp de 4 luni se administrează asocierea RMP + IHN intermitent, alternativ o zi da una nu (de 3 ori pe săptămână, în dozele potrivite acestui ritm).

Regimurile reprezintă modalitățile general acceptate de optimă valorificare terapeutică în activitatea de rutină a cunoștințelor referitoare la fiecare medicament antituberculos în parte, la interacțiunea dintre acestea, la efectele acestor asociații atât asupra populațiilor micobacteriene din leziuni (optimizarea efectului bactericid și sterilizant) cât și asupra organismului gazdă (toleranță optimă), la acceptabilitatea lor pentru pacienți și pentru societate (raport cost-beneficiu, structuri organizatorice necesare) etc. Deși se pot imagina o mare varietate de scheme terapeutice, numai formulele terapeutice validate cu ajutorul unor studii clinice controlate, corect proiectate și riguros efectuate, sunt acceptate ca standarde terapeutice.

### **Chimioterapia tuberculozei în România**

Chimioterapia corectă și completă a tuturor bolnavilor depistați este cea mai importantă metodă de prevenire și combatere a tuberculozei deoarece ea este capabilă să realizeze negativarea rapidă și durabilă a expectorației bolnavilor și, implicit, asanarea surselor.

Tratamentul tuberculozei în România este standardizat pentru toate cazurile nou descoperite, cazurile readmise în evidență sau pentru retratamentul recăderilor cu tulpini care conservă chimiosensibilitatea la drogurile majore, conform Programului Național Antituberculos 1997-2000, aprobat de Ministerul Sănătății. Se are în vedere că marea majoritate (în jur de 90%) a acestor cazuri sunt determinate de tulpini cu chimiosensibilitate generală și că regimurile standard actuale (utilizând în primele luni o asociere de patru medicamente la cazurile intens bacilifere și trei medicamente la formele paucibacilare) asigură o protecție suficientă față de riscul instalării de rezistențe suplimentare, chiar la cazuri cu chimiorezistență inițială.

Este posibilă astfel simplificarea și unificarea formulelor terapeutice pentru tratamentul tuturor cazurilor noi sau readmise și a majorității retratamentelor (recăderilor), lucru absolut indispensabil pentru a putea aborda integrarea chimioterapiei antituberculoase în activitatea rețelei sanitare generale.

Se acceptă utilizarea unor formule terapeutice individualizate numai pentru retratamentul cazurilor la care insuccesul tentativelor terapeutice anterioare se asociază cu existența (demonstrată) chimiorezistenței la cel puțin unul din drogurile majore.

Tratamentul standard utilizează regimuri intens bactericide și de scurtă durată, care se aplică de la început strict supravegheat și care respectă strategia DOTS a OMS. Tratament strict supravegheat constă în administrarea

fiecărei doze de medicamente antituberculoase în prezența și sub observația directă a unei alte persoane (cel mai adesea un cadru mediu sanitar), care garantează ingerarea efectivă a fiecărei doze programate și consemnate în fișa de tratament a bolnavului. Dacă în faza inițială tratamentul strict supravegheat este ușurat de faptul că bolnavul se află internat într-un serviciu de specialitate, administrarea strict supravegheată a fiecărei doze în cursul fazei de continuare, ambulatorii, a tratamentului ridică probleme organizatorice dificile; ritmul intermitent de administrare a medicamentelor reduce numărul de deplasări ale bolnavului favorizând cooperarea acestuia.

Medicația antituberculoasă se administrează ori de câte ori este posibil în priză unică, de preferință pe stomacul gol (adică la 1,5-2 ore după masa precedentă – de obicei micul dejun și minimum 1,5 ore înaintea mesei următoare).

### REGIMURILE STANDARD

*Regimuri terapeutice pentru primul tratament.* Sunt recomandate două regimuri standard cu durata de 6 luni, administrare strict supravegheată pe toată durata tratamentului și ritm intermitent în faza de continuare ambulatorie. Ele se aplică diferențiat în funcție de localizarea și severitatea inițială a bolii (reflectată în intensitatea eliminării bacilare, prezența imaginii cavitare sau amploarea extinderii leziunilor) în momentul începerii tratamentului.

*Regimul I:* 2 HRZS + 4 HR<sub>3</sub> adică 2 luni INH + RMP + PZM + SM zilnic (5 sau 6 zile consecutiv, în fiecare săptămână), urmat de 4 luni INH + RMP 3/7, este indicat pentru toate formele medii și avansate de tuberculoză pulmonară (cu BK prezent în spută la examenul direct sau cazurile cu frotiu BK negativ dar cu imagine cavitara patentă, de cel puțin 2 cm în diametru) și pentru cazurile de tuberculoză extrapulmonară cu mare risc letal și la care este puțin probabil să se poată izola tulpina micobacteriană pentru a-i fi testată chimiosensibilitatea (miliară, meningoencefalita sau pericardita tuberculoasă).

*Regimul II:* 2 RHZ + 4 RH<sub>3</sub> adică 2 luni RMP + INH + PZM zilnic urmat de RMP + INH 3/7 până la 6 luni se aplică tuturor celorlalte forme de tuberculoză activă, pulmonară sau extrapulmonară (pleurezii sau alte forme paucibacilare).

*Regimul pentru retratamente:* 2 HRZSE + 1 HRZE + 5 HRE<sub>3</sub> adică 2 luni cu toate cele 5 medicamente antituberculoase esențiale (RMP, INH, PZM, SM și EMB) zilnic, urmat de încă o lună cu cele patru medicamente antituberculoase administrabile *per os* (RMP, INH, PZM și EMB) zilnic și (faza de continuare) 5 luni cu RMP + INH + EMB 3/7. Regimul se aplică tuturor eșecurilor sau recăderilor chimioterapiei inițiale.

Înainte de începerea tratamentului se pune în lucru o antibiogramă. Dacă rezultatul acesteia (care se obține în interval de 2-3 luni) evidențiază rezis-

tență la medicamentele antituberculoase majore, se modifică regimul terapeutic în funcție de spectrul de chimiorezistență și medicamentele de rezervă accesibile.

*Dozajul medicamentelor antituberculoase esențiale* utilizate în regimurile standard, identic pentru copii și adulți, este prezentat în tabelul IX.

TABELUL IX

Dozajul medicamentelor antituberculoase esențiale

Medicamentul	Dozajul (în mg/kg)			Observații
	6/7	3/7	2/7	
INH	5	15	15	Maxim 300 mg (6/7), 900 mg (3/7 sau 2/7)
RMP	10	10	15	Maxim 600 mg (6/7 și 3/7) 900 mg (2/7)
PZM	30	50	60	Maxim 1,5 g (6/7), 2,5 (3/7), 3,5 (2/7)
EMB	25 <sup>1</sup> /15 <sup>2</sup>	40 <sup>1</sup> /25 <sup>2</sup>	40 <sup>1</sup> /25 <sup>2</sup>	<sup>1</sup> Primele 2 luni <sup>2</sup> ulterior
SM	20	20	20	Maxim 1 g (0,75 g la vârstnici)

În prezent nu se mai acceptă „proba terapeutică” constând în administrarea timp de 2-3 luni a asociației de medicamente INH+PZM+SM sau EMB la cazuri cu simptomatologie clinică și modificări radiologice compatibile cu tuberculoza, dar la care examenul microscopic este negativ. Un număr important din aceste cazuri (cele care nu se confirmau bacteriologic prin culturi sau la care imaginea radiologică inițială nu părea să se modifice semnificativ în primele luni de tratament) nu erau luate în evidența dispensarelor antituberculoase, nu erau declarate (incluse în incidență), iar tratamentul se suspenda înainte de termen. Conduita recomandată în prezent este ca, la majoritatea acestor cazuri (care, fiind negative microscopic nu prezintă un risc semnificativ de contagiozitate), să se aștepte rezultatul culturilor și să se înceapă tratamentul în momentul confirmării bacteriologice.

TABELUL X

Regimuri standard de scurtă durată (6 luni)

Formula terapeutică	La cine se aplică
Regimul I: 2 RHZS + 4 RH <sub>3</sub>	toate localizările pulmonare pozitive la examen direct și: cazurile negative la examen direct, dar cu imagine cavitara patentă (diametrul >/- 2 cm); forme extensiv cazeoase (pneumonii, bronhopneumonii) la care volumul tuturor modificărilor patologice depășește volumul unui segment pulmonar; formele diseminative (miliară, granulie); localizările extrapulmonare cu risc letal precoce meningoencefalita sau pericardita tuberculoasă.

TABELUL X (continuare)

Regimul II: 2 RHZ + 4 RH <sub>3</sub>	<b>localizările pulmonare paucibacilare</b> (negative la examen direct, necavitate și însumând un volum mai mic decât segmentul Fowler); tuberculozele infiltrativ/nodulare tuberculoze cazeoase circumscrise (tuberculum), <b>pleurezile sero-fibrinoase</b> <b>alte tuberculoze cu localizare extrapulmonară</b> (în afara celor specificate la regimul I).
Regimul de retratament: 2 RHZES + 1 RHZE + 5 RHE <sub>3</sub>	<b>toate retratamentele, cu condiția ca tulpina implicată să nu fie rezistentă la medicamentele antituberculoase majore (MDR):</b> reluarea tratamentului la cazurile de abandon la care ultimul examen BK era pozitiv; eșecurile (bolnavii rămași pozitivi sau repositivați până la încheierea tratamentului); recăderile precoce (bolnavi repositivați în primul an de la începerea tratamentului); recăderile tardive (bolnavi care au făcut anterior un tratament anti-tuberculos în urma căruia au fost considerați vindecați (scoși din evidență) iar în prezent au sputa pozitivă la examenul pentru BK; bolnavii cronici, intermitent sau continuu eliminatori de BK, nere-zolvați de tentativele terapeutice anterioare.

Se acceptă ca, în situații particulare (pacienți la care n-a fost posibilă recoltarea unor eşantioane corespunzătoare de spută sau deficiențe de laborator pun sub semnul îndoielii autenticitatea rezultatului negativ în culturi), medicul specialist să decidă administrarea unui tratament antituberculos (cu regimul II) și la bolnavi neconfirmați bacteriologic, cu condiția expresă ca aceștia să nu fi beneficiat niciodată de vreun tratament antituberculos (diagnosticul de recidivă și decizia de retratament impun o confirmare bacteriologică obligatorie) și să fie înregistrați și declarați drept cazuri noi. *Formulele standard* pentru chimioterapia tuberculozei enumerate mai sus *reprezintă schemele optime*, universal acceptate (recomandate de OMS). Ele au fost stabilite prin valorificarea bazelor teoretice ale chimioterapiei antituberculoase moderne, sunt rezultatul unei vaste experiențe internaționale, fiind testate riguros în țara noastră atât în condiții de experiment clinic controlat, cât și în condiții operaționale.

Orice modificare a acestora are drept consecință o reducere a eficacității. De aceea, pentru a asigura chimioterapiei antituberculoase maximum de eficacitate este esențial ca regimurile standard să fie indicate și aplicate corect, la toți bolnavii, asigurându-se cu strictețe respectarea asocierilor medicamentoase, a dozajului și a regularității (caracterului efectiv al administrării fiecărei doze) pe toată durata programată.

Pentru aceasta, fiecare medic și cadru sanitar implicați în aplicarea tratamentului unui bolnav de tuberculoză:

– vor lua toate măsurile necesare pentru aprovizionarea corespunzătoare cu medicamente, reducând la minimum situațiile de întrerupere a tratamen-

tului, de omitere a unor prize sau de modificare a asocierii de medicamente antituberculoase datorită lipsei temporare a unora din ele;

- vor urmări apariția și evoluția unor eventuale manifestări adverse, dar nu vor renunța cu ușurință la administrarea medicamentului incriminat (recomandând înlocuirea lui), motivând bolnavul să accepte inconveniente subiective ale tratamentului („disconfortul” produs de acesta) ca un preț ce trebuie acceptat în schimbul unor mai mari șanse de vindecare; după ce vor liniști și asigura bolnavul de inocuitatea simptomelor declarate, la nevoie vor apela la un minimum de medicație simptomatică;

- vor depune eforturi susținute pentru instruirea și motivarea repetată și individualizată a fiecărui pacient pentru finalizarea cât mai corectă a tratamentului prescris, luând în considerație personalitatea acestuia;

- vor asigura totodată consemnarea de informații precise despre modul de desfășurare și rezultatele acestui tratament pentru perioada în care au îngrijit bolnavul, asumându-și responsabilitatea corectitudinii acestor date.

#### **Modificări ale regimurilor standard pe parcursul aplicării lor**

Situațiile enumerate mai jos reprezintă excepții de la regula respectării regimului inițial alocat și sunt prevăzute a compensa situații bănuite a implica un anume risc.

Regimul I va fi modificat prin prelungirea cu încă o lună a administrării asociației quadruple, dacă examenul microscopic al sputei recoltate la două luni de la începerea tratamentului este pozitiv. În această situație bolnavul va face un tratament 3RHSZ+3RH3.

Se acceptă înlocuirea unui medicament antituberculos din asociația prevăzută de regimurile standard în situația în care:

- este indentificată și *confirmată o chimiorezistență inițială* (la unul/unele din medicamentele prescrise);
- este prezentă o *intoleranță persistentă* (insurmontabilă) *la un anume medicament*;
- se înregistrează o *indisponibilitate* (chiar temporară) *a unuia* (unora) *din medicamentele necesare*.

Regimul de retratament se va modifica în momentul evidențierii chimiorezistenței la drogurile majore (INH și/sau RMP), după validarea rezultatelor la unul din laboratoarele naționale de referință, prin înlocuirea medicamentului ineficace cu unul din medicamentele antituberculoase de rezervă disponibile.

Ori de câte ori este posibil, se va păstra structura regimului, înlocuindu-se numai medicamentul implicat cu altul/altele disponibile, apelând la cel mai apropiat medicament disponibil încă neutilizat din lista: RMP, INH, PZA (SM, KM, AK, CPM, VIO), EMB, CPX (PTM, ETM), CS, PAS.

Astfel:

- INH sau RMP se înlocuiesc cu SM + PZM (în faza de continuare a ambelor regimuri, când acestea nu sunt normal utilizate), cu o chinolonă (Ciprofloxacină, ofloxacină ș.a.) sau ETM/PTM în cursul fazei de atac;
- SM se înlocuiește cu KM sau alt aminoglicozid disponibil;



– PZM se înlocuiește cu EMB (cu riscul unei reduceri a eficacității sterilizante).

În cazul înlocuitorilor de medicamente se va putea prelungi durata tratamentului la 8 luni. La bolnavii vârstnici, cu tare hepatice sau renale sau cu fenomene de intoleranță se pot administra formulele standard reducând dozele cu 25%.

În cazul retratamentelor, la bolnavi care au făcut anterior tratament cu RMP administrată intermitent, riscul unei reacții adverse de tip insuficiență renală la reluarea tratamentului cu RMP justifică utilizarea unor doze mai mici de RMP (450 mg) în administrare zilnică, eventual o acoperire cortizonică.

**Tratamentul cazurilor cronicizate, cu chimiorezistență la medicamentele antituberculoase majore (MDR).**

În cazul chimiorezistenței la INH și/sau RMP, bolnavii au șanse minime de recuperare; conduita practică este condiționată de disponibilitățile unor medicamente antituberculoase „de rezervă”, de posibilitatea asocierii unor gesturi chirurgicale și mai ales de disponibilitățile de cooperare ale pacienților; de cele mai multe ori aceștia sunt defaulteri inveterați, pacienți cu serioase dificultăți sociale, alcoolici lipsiți de sprijin familial și dezadaptați social, adesea revendicativi dar rareori dispuși a depune chiar minime eforturi de cooperare.

Măsura esențială constă în instruirea și motivarea lor pentru un comportament care să protejeze persoanele din jur față de riscul unei infecții cu germeni MDR prin respectarea permanentă a unor reguli minimale de igienă. Ei vor trebui să beneficieze permanent de încurajări și de o medicație simptomatică variată.

Uneori se poate încerca recuperarea lor prin aplicarea unui retratament cu o schemă individualizată, care să asocieze un număr cât mai mare (cel puțin trei) de medicamente disponibile, încă neutilizate de bolnav (sau medicamente utilizate dar la care bacilii și-au conservat sensibilitatea), în asociere cu orice alte mijloace terapeutice auxiliare disponibile (pneumotorax, toracoplastie, exereză). La astfel de bolnavi, la care eficacitatea schemelor medicamentoase și/sau resursele de cooperare ale pacienților sunt reduse, asocierea la momentul oportun a unei eventuale indicații chirurgicale poate fi salutară.

### **Tratamentul tuberculozelor extrarapiratorii**

În tratamentul tuberculozelor extrarapiratorii, în special ganglionare periferice, osteoarticulare, dar și în alte localizări, se recomandă utilizarea regimului standard II: 3 luni INH + RMP + PZM urmat de INH + RMP până la 6 luni, pentru că localizările extrapulmonare sunt predominant paucisau moderat bacilare. Se respectă în general aceleași principii ca și în tratamentul tuberculozelor rapiratorii. Cazuri care să necesite prelungirea tratamentului la 8 luni sunt relativ rare: meningoencefalitele tuberculoase, tuberculozele osteo-articulare sau uro-genitale la care intervenția chirurgicală s-a făcut relativ târziu.

Chimioterapia (ca tratament de fond) se asociază unor tratamente locale de specialitate. De regulă chimioterapia trebuie să preceadă cu 4-8 săptămâni intervențiile chirurgicale, să acopere intra- și imediat postoperator intervenția și să continue neapărat, după rezolvarea chirurgicală a cazului, până la împlinirea celor 6 luni de tratament necesare asigurării acțiunii sterilizante.

Se recomandă ca regimul terapeutic să fie stabilit de comun acord de specialistul de organ și de fiziologul din teritoriu, ambii informându-se și consultându-se reciproc și în legătură cu schimbări ale regimului stabilit inițial.

#### **Indicații organizatorice pentru administrarea chimioterapiei antituberculoase**

Tratamentul se începe de regulă în unități cu paturi, unde pacientul rămâne, în general, până la negativarea (microscopică) a expectorației. Administrarea de la început ambulatorie a tratamentului nu este contraindicată dar dificultatea de asigurare a unei reale administrări sub directă observare a fiecărei doze de medicamente descurajează în prezent această alternativă.

După externare, se asigură continuarea ambulatorie a tratamentului cu administrarea efectivă a tuturor dozelor, pe întreaga durată planificată. Orice medic implicat în tratamentul unui caz de tuberculoză este responsabil nu numai de prescrierea corectă a acestuia ci și, prin luarea măsurilor organizatorice necesare, de administrarea efectivă, pe întreaga durată necesară a tratamentului pentru rezolvarea fiecărui bolnav.

Unitatea unde se începe tratamentul întocmește o „fișă de tratament antituberculos” tipizată, care urmează bolnavul la toate unitățile unde i se aplică ulterior tratament. La terminarea tratamentului, fișa de tratament se păstrează, în plicul personal al bolnavului la cabinetul de fiziologie unde acesta se află în evidență.

În fișa de tratament se consemnează:

- data începerii tratamentului;
- schema terapeutică recomandată (inclusiv dozele);
- intervalul de administrare planificat;
- se marchează fiecare priză efectiv administrată prin înscrierea literei X (pentru administrarea sub directă supraveghere) sau A (pentru autoadministrare) în căsuța rezervată datei calendaristice corespunzătoare;
- se consemnează orice modificare a dozelor sau asociațiilor de medicamente administrate;
- se înregistrează data și tipul unor eventuale manifestări de intoleranță precum și medicamentul incriminat;
- în rubrica corespunzătoare lunii de recoltare a produsului patologic se înscriu data și rezultatele examenelor bacteriologice efectuate în cadrul monitorizării bacteriologice a evoluției sub tratament.

Tratamentul ambulator se aplică:

- La dispensarul de pneumoftiziologie teritorial, pentru bolnavii domiciliați în localitatea de reședință a acestuia sau în vecinătate (în funcție de accesibilitate);

– La dispensarul medical (urban sau rural) în localitățile fără cabinet de pneumoftiziologie;

– La domiciliul bolnavului pentru bolnavii greu deplasabili, preferabil de un cadru mediu sanitar.

Autoadministrarea medicamentelor va fi acceptată numai ca o excepție și pentru perioade de timp cât mai limitate, în situații temeinic motivate (în care, de fapt, neacceptarea autoadministrării ar avea drept consecință întreruperea certă a acestuia în timp ce autoadministrarea nu reprezintă decât acceptarea unui anume risc de neregularitate sau întreruperi în tratament).

O alternativă organizatorică care poate asigura o bună acoperire terapeutică a cazurilor, în special pentru bolnavi din familii structurate, cel puțin un aparținător capabil să-și asume și să îndeplinească supravegherea administrării efective a prizelor programate, este eliberarea medicamentelor pentru intervale medii de timp (1-2 săptămâni) și delegarea responsabilității supravegherii tratamentului unei persoane din anturajul bolnavului.

Înainte de fiecare perioadă de autoadministrare, bolnavul va fi temeinic motivat, iar administrarea efectivă a prizelor va fi frecvent verificată prin sondaj, anchetarea anturajului, numărarea medicamentelor rămase, identificarea prezenței în urină a (metaboliților) medicamentului declarat ca ingerat etc.

### Monitorizarea bacteriologică a tratamentului

Este obligatorie pentru localizările pulmonare de tuberculoză, ea permițând evaluarea evoluției sub tratament a fiecărui bolnav, atât pentru a permite decizii legate de asistența acordată acestuia cât și pentru a asigura evaluarea globală a programului de tratament al tuberculozei. Programul investigațiilor bacteriologice, prezentat în tabelul XI, reprezintă un algoritm de examinare acceptat pe plan mondial (OMS, UICTMR) care are avantajul de a asigura, cu un minim de cost și solicitare a laboratoarelor, un număr de „filtre” suficient pentru a identifica prompt și eficient fiecare caz cu evoluție nefavorabilă.

TABELUL XI

#### Schema investigației bacteriologice (pentru localizările pulmonare ale tuberculozei)

Categoria de investigație	Periodicitatea controlului	Direct	Culturi
Diagnostic (Suspecți = pacienți cu simptome clinice/radiologice sugestive de tuberculoză)	Control inițial	3-6 produse <sup>1</sup>	3 produse <sup>2</sup>
Monitorizarea evoluției sub tratament	La 2, 3 <sup>3</sup> , 5, 8,10-12 luni de la începerea tratamentului	2 produse	2 produse

<sup>1</sup> Dacă nu se obțin 2 rezultate pozitive din primele 3 produse examinate, se examinează alte 3 produse, acordând un surplus de atenție la recoltarea lor și solicitând prelucrarea prin concentrare (după omogenizare – centrifugare).

<sup>2</sup> Cu testarea obligatorie a sensibilității la INH și RMP pentru toate tulpinile izolate de la bolnavi tratați anterior (recidive, eșecuri), unde este posibil și pentru cazuri noi cu forme extinse.

<sup>3</sup> Pacienții pozitivi în microscopie la controlul de la 2 luni vor fi examinați obligatoriu la împlinirea a 3 luni de tratament.

### Monitorizarea radiologică

Este complementară urmăririi bacteriologice, cu semnificație redusă la cazurile confirmate și monitorizate bacteriologic corect, cu ajutorul unor laboratoare de calitate corespunzătoare. În cazul tuberculozelor pulmonare neconfirmate bacteriologic și al altor localizări de tuberculoză, situația radiologică la sfârșitul tratamentului comparativ cu cea inițială este un element util pentru a putea lua în considerație „vindecarea” bolii (alături de evoluția clinică și certitudinea administrării unui tratament complet și corect). Recomandarea și interpretarea lor sunt de competența medicilor specialiști.

### Evaluarea rezultatelor chimioterapiei

Atât analiza rezultatelor tratamentului pe plan individual, cât și evaluarea periodică a rezultatelor chimioterapiei la nivel teritorial sunt acțiuni esențiale și obligatorii.

Pe baza rezultatelor bacteriologice după două luni de tratament la fiecare cohortă de bolnavi pulmonari confirmați bacteriologic la depistare, incluși în tratament într-un anumit interval de timp (un trimestru sau un an) și într-un anume teritoriu, se calculează un indicator statistic denumit *indice de bactericidie* care reprezintă procentul de cazuri negativitate la 2 luni. Acesta reflectă eficacitatea imediată a tratamentelor antituberculoase administrate, condiționată de calitatea fazei de atac a tratamentelor, administrate în unitățile cu paturi.

Indicele de bactericidie se calculează separat pentru:

- cazurile de tuberculoză pulmonară confirmate microscopic la care se analizează rata de negativare la 2 luni de tratament prin microscopie (indicator recomandat de OMS și care permite comparații cu toate țările lumii);
- cazurile de tuberculoză pulmonară confirmate prin culturi, la care se analizează proporția de negativări în culturi la 2 luni de tratament (indicator utilizat în țările europene).

Formulele de calcul sunt similare celei de mai jos:

$$\frac{\text{Număr bolnavi negativi microscopic la 2 luni de tratament}}{\text{Număr bolnavi cu tuberculoză pulmonară confirmată microscopic}} \times 100$$

și se aplică cohortelor de bolnavi înregistrați într-un anume interval de timp (trimestru, semestru, an), pe un teritoriu definit (județ, țară).

Evaluarea finală a evoluției fiecărui bolnav utilizează datele despre tratamentul efectiv administrat și rezultatele monitorizării bacteriologice consemnate în rubricile speciale din „Registrul de tuberculoză”. Pe baza acestora, medicul specialist încadrează evoluția fiecărui bolnav într-una din categoriile enumerate de mai jos, consemnând evoluția într-o rubrică specială a registrului și raportând datele la nivelele ierarhice superioare.

Categoriile evolutive (valabile numai pentru bolnavii cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic) sunt următoarele:

- **vindecat:** (V) pacientul care a efectuat corect regimul standard recomandat și are cel puțin 2 controale bacteriologice negative (după momentul negativării), din care unul la încheierea tratamentului;

- **tratament încheiat: (T)** bolnavul care a efectuat corect regimul standard recomandat și are numai un examen bacteriologic negativ între momentul negativării și împlinirea unui an de la începerea tratamentului);
- **abandon: (A)** bolnavul negativat bacteriologic care a întrerupt tratamentul antituberculos pe o durată însumând 2 luni calendaristice;
- **transferat, mutat: (M)** bolnavul mutat la o altă adresă, cunoscută la dispensarul inițial, care a expediat fișa acestuia la noul serviciu antituberculos teritorial;
- **pierdut: (P)** bolnavul despre care nu există alte informații după momentul externării (mutat cu noua adresă necunoscută);
- **eșec terapeutic: (E)**
  - bolnavul BK pozitiv la 5 luni sau ulterior în cursul primului an de la începerea tratamentului;
  - bolnavul care a întrerupt administrarea tratamentului pentru o perioadă însumând 2 luni și la care ultimul examen bacteriologic existent era pozitiv (chiar dacă acesta era examenul inițial);
- **deces tbc: (D)** bolnavul decedat în cursul tratamentului antituberculos.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- EURO TB (CESES/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region: Surveillance of tuberculosis in Europe, CESES/KNCV, 1999.
- PIO A., CHAULET P. - Tuberculosis handbook. Geneva, WHO, 1998.
- PORTER J. - Mycobacteriosis and HIV infection: the new public health challenge. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1996, 37, suppl., 113-120.
- PORTER J.D.H., Mc ADAM K. - TB: back to the future, Chichester, Wiley, 1992.
- RIEDER H., WATSON J., RAVIGLIONE M. - Recommendations of a Working Group of the WHO and the Europe Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases, Surveillance of tuberculosis in Europe, *Eur. Resp. J.*, 1996; 9:1097-1104.
- WILSON R. - Tuberculosis, Continuous Education in Respiratory Medicine, European School of Respiratory Medicine Monograph, ERS, 1998.
- \*\*\* IUATLD - TB guide for low income countries, 4th ed. Frankfurt, International Union against TB and Lung Disease, 1996.
- \*\*\* IUATLD - Technical guide for sputum examination for TB by direct microscopy. Bulletin of the International Union against TB, Supplement no.2, 4th edition revised, reprinted 1986.
- \*\*\* WHO: Guidelines for conducting a review of a national tuberculosis programme, Geneva, World Health Organisation, 1998.
- \*\*\* WHO: Treatment of TB. Guidelines for national programmes. Geneva, World Health Organisation, 1997.
- \*\*\* WHO: TB/HIV. A clinical manual. Geneva, World Health Organisation, 1996.
- \*\*\* WHO: Managing TB at district level, Geneva, World Health Organisation (tradus în limba română, editura Dan, Iași, 1995).
- \*\*\* WHO: Tuberculosis control and medical schools. Geneva, World Health Organisation, 1998.



## CAPITOLUL XVI

# TUMORILE BRONHO-PULMONARE

Prof. Dr. L. GHERASIM

Cancerul bronhopulmonar .....	433	Prevenire .....	460
Probleme generale .....	433	Tratament .....	461
Epidemiologie .....	433	Tratamentul non SCC .....	462
Etiologie .....	434	Tratamentul SCC .....	468
Morfopatologie .....	437	Cancerul pulmonar secundar .....	470
Tablou clinic .....	442	Alte tumori bronho-pulmonare .....	473
Explorări paraclinice .....	449	Carcinoidul bronșic .....	475
Stadializare .....	455	Hamartomul .....	476
Forme speciale .....	457	Bibliografie selectivă .....	476
Diagnostic diferențial .....	459		

## CANCERUL BRONHOPULMONAR

**Probleme generale. Epidemiologie.** Cancerul bronhopulmonar (neoplasmul bronhopulmonar) (NBP sau NB) este cea mai importantă și frecventă formă de tumoră pulmonară, reprezentând peste 90% din tumorile pulmonare primitive maligne și benigne. Este un cancer epitelial, cu debut la nivelul epitelului bronșic, de unde și denumirea corectă de carcinom bronșic. Termenii de cancer bronhopulmonar, cancer pulmonar, larg răspândiți, au aceeași semnificație ca termenul de carcinom bronșic.

Cancerul bronhopulmonar nu este numai cea mai frecventă tumoră pulmonară, dar este și cel mai frecvent cancer la bărbați (locul 2 în România, locul 1 în SUA). La femei, odată cu răspândirea obiceiului de a fuma, incidența NBP a crescut dramatic, ocupând locul 1 în SUA (1997) și locul 4 în România (1988, după cancerele mamare, gastrice și de col uterin). Incidența NBP tinde să crească în toate țările care nu au aplicat programe complexe antifumat; în schimb în SUA, în 1997, a fost semnalată, pentru prima dată o descreștere a NBP cu 1%, ca urmare a măsurilor eficiente de profilaxie (în special măsurile antifumat).

Cu toate progresele medicinei din ultimii 50 de ani, numărul absolut de cazuri noi de NBP a crescut, ca și numărul absolut de decese prin acest tip de cancer. Pe date statistice riguroase din SUA, NBP reprezintă 32% din totalul deceselor prin cancer la bărbați și 25% la femei. În 1997 în SUA, au fost consemnate 160 400 decese prin NBP, față de 140 890 decese prin cancer colorectal, de sân și de prostată (luate împreună). Mortalitatea prin NBP ocupă primul loc atât pentru bărbați, cât și pentru femei din ansamblul mortalității prin cancer.

NBP este o tumoră de extremă gravitate. În momentul diagnosticului numai 15% din toți pacienții au boală locală, aprox. 25% au boală extinsă locoregional și peste 55% au cancer metastazat. La pacienții cu boală locală supraviețuirea la 5 ani este de 48% și de 18% la cei cu boală locoregională. Cu toate progresele făcute în ultimele decenii în diagnosticul și tratamentul NBP, rata de supraviețuire la 5 ani a crescut în ultimii 30 ani, cu numai 5% (în 1966 – 8% versus 13-14% în 1990). Excepție de la aceste cifre descurajante o reprezintă „nodulul pulmonar solitar malign” și  $T_1N_0M_0$  la care supraviețuirea la 5 ani, după rezecție pulmonară optimală, poate ajunge la 40-50%.

Gravitatea extremă a NBP antrenează în prezent echipe multidisciplinare, pentru un diagnostic cât mai precoce, stadializare optimă și strategie terapeutică modernă, adaptată tipului morfologic al tumorii și stării pacientului. Cercetările privind markerii tumorali și aspectele genetice, întregesc eforturile ample de cunoaștere și rezolvare a unei probleme oncologice de extremă importanță.

## ETIOLOGIE

Majoritatea datelor de etiologie privind NB sunt centrate pe rolul dovedit al tutunului în carcinogeneză. Astfel, NB este mai frecvent la bărbați decât la femei, cu un raport 4-3/1, explicabil prin prevalența mai mare a fumătorilor bărbați – raport care tinde să scadă în societatea modernă. Aceeași cauză explică în mare parte incidența mai mare a NB în mediul urban și industrial, față de mediul rural. Vârsta de apariție este în medie peste 50 ani la bărbați, și aproximativ cu 10 ani mai tardiv la femei.

1. **Fumatul** este principala cauză dovedită de NB, inițial prin observații empirice, dar ulterior prin ample studii epidemiologice și date de patologie. În SUA, după datele actuale, se estimează că cel puțin 87% din totalul cazurilor de cancer pulmonar sunt atribuite fumatului de țigarete (90% la bărbați și 79% la femei). Într-un studiu larg efectuat la Edinburgh (3070 pacienți), numai 2% din cazuri s-au întâlnit la nefumători.

Riscul de NB este de cel puțin 10-30 ori mai mare la fumători decât la nefumători. Acest risc este demonstrat prin rata deceselor prin NB, care este la nefumători de aproximativ 10/100 000 locuitori, dar de 140/100 000 locuitori la fumători de țigarete, în ansamblu, și de 251/100 000 locuitori la marii fumători.



*Studiile epidemiologice* au demonstrat că riscul pentru NBP este proporțional cu durata totală a obiceiului de a fuma, cu doza cumulativă de țigarete (număr pachete/an), dar și cu vârsta de începere a fumatului, conținutul în nicotină al țigărilor, folosirea țigărilor fără filtru, gradul inhalării fumului. Vârsta de la care crește riscul fumătorilor pentru dezvoltarea cancerului pulmonar este de la 40 ani. Un risc crescut ar exista și pentru fumătorii pasivi.

Încetarea fumatului descrește net riscul de NBP la foștii fumători, comparativ cu persoanele care continuă să fumeze. Reducerea riscului variază între 20-90%, depinzând de durata abstenenței la tutun, și devine evidentă după minim 5 ani de la încetarea fumatului. Foștii fumători continuă să aibă însă un risc mai mare pentru dezvoltarea NBP și riscul nu scade la nivelul nefumătorilor.

Până recent, dovezile care legau cauzal fumatul de țigarete de producerea NBP, erau indirecte, în special epidemiologice. S-a stabilit însă, în ultimii ani, prin studii genetice o legătură directă între tutun și NBP. Un metabolit specific al benzopirenului, constituent chimic al fumului de tutun, ar modifica trei loci specifici de pe gena supresoare p 53, care este anormală la aprox. 60% din cazurile de NBP.

Mecanismul precis al carcinogenezei prin tutun este necunoscut; este posibil ca unii constituenți chimici ai tutunului să fie carcinogeni sau cocarcinogeni, împreună cu alți factori inductori. Analiza chimică a fumului de tutun a identificat un mare număr de agenți mutageni și carcinogeni, care se găsesc fie în faza particulară a fumului (benzopiren, dibenzantracen, nicotină, catechol, nichel, cadmiu etc.) sau în faza sa volatilă (hidrazină, clorură de vinil, uretan, formaldehidă, urme de nitrosamine etc.). De exemplu, benzopirenul și dibenzantracenul se unesc covalent cu ADN celular, inițiind carcinogeneza (*tumor initiation*). Unele fracțiuni ale fumului ar avea o activitate de promovare tumorală (*tumor promotor activity*), iar altele de inactivare a genelor supresive tumorale. Carcinogenele din fumul de tutun sunt nu numai absorbite de epiteliul de suprafață a căilor aeriene și alveolelor, dar sunt de asemenea metabolizate, fapt evidențiat prin prezența de mutagene în urina fumătorilor. Mutagenitatea fumului de tutun, la om, a fost dovedită prin analiza cromosomală a limfocitelor de la fumători și nefumători.

*Studiile de genetică moleculară* au arătat că celulele neoplazice pulmonare au un număr important de leziuni genetice câștigate, incluzând activarea oncogenelor dominante și inactivitatea supresorilor tumorali sau a oncogenelor recesive.

*Cercetările de patologie* au arătat o succesiune de modificări histologice care apar ca urmare a expunerii prelungite la fumul de tutun: inițial apare o hiperplazie a epiteliului bronșic de suprafață și a celulelor bazale și ulterior o metaplazie malpighiană; în continuare apar displazii celulare (fără malignitate), posibil de evidențiat frecvent în sputa fumătorilor, cancer *in situ* și relativ tardiv, cancer adevărat (extensiv).

**2. Factorii profesionali și poluarea atmosferică** au fost implicați în etiologia NBP. Expunerea prelungită la *asbest*, în special la muncitorii din

construcții, crește semnificativ riscul pentru NBP, pe lângă riscul, bine stabilit, pentru mezoteliom malign pleural. Riscul prin asbest pentru NBP, manifest după 10-15 ani de la expunerea prelungită, ar fi mai mare la cei care dezvoltă o fibroză asbestozică și s-ar manifesta atât la nefumători (în special pentru adenocarcinom), cât și la fumători. Astfel, riscul relativ ar fi mai mare de 6 ori la cei expuși la asbest, de 11 ori la fumători și de 59-60 ori la fumătorii cu expunere la asbest. Riscul individual variază însă cu nivelul fumatului (timpul de expunere, cantitatea de țigări) și gradul expunerii la asbest.

Expunerea la *radiații*, în minele de uraniu, este dovedită a crește incidența NB la 10-30 ori, după o perioadă de latență de aproximativ 15 ani. *Alți poluanți industriali* – beriliu, cromul, nichelul, fierul, arsenicul – sunt implicați în etiologia NB, mai ales când sunt asociați cu fumatul.

*Poluarea atmosferică* acționează conjugat cu alți factori etiologici, explicând incidența mai mare a NB în orașe față de mediul rural. Se pare că aceasta acționează prin hidrocarburile aromatice rezultate din arderile incomplete ale carburanților solizi sau lichizi, care au proprietăți carcinogenetice.

3. **Factorii de teren** sunt de asemenea importanți, studiile epidemiologice aducând numeroase probe care demonstrează că un număr de boli pulmonare benigne coexistente, cresc riscul de cancer pulmonar la fumători. Astfel cancerul pulmonar este de 2 ori mai frecvent la persoanele cu bronșită cronică sau bronșiectazii. Persoanele cu fibroză pulmonară interstițială difuză au o creștere a riscului pentru cancer pulmonar de 14 ori mai mare, chiar când se iau în considerare vârsta, sexul și istoricul de fumat. Pe zonele cicatriceale și granulomatoase vechi (după tuberculoză, infarcte, supurații pulmonare) se dezvoltă mai frecvent adenocarcinomul bronșic („cancer pe cicatrice“).

4. **Factorii familiali și genetici** în cancerul pulmonar au început să fie studiați numai în ultimii ani. Studii clinice necontrolate au arătat că mortalitatea prin cancer pulmonar ar fi de 1,5-2,5 ori mai mare, printre rudele bolnavilor, indiferent dacă acestea sunt fumători sau nefumători. De asemenea s-a demonstrat că rudele de gradul I ale pacienților cu cancer pulmonar, au un risc de 2-3 ori mai mare pentru cancer pulmonar.

Ar exista o susceptibilitate genetică la efectele fumatului care este transmisă pe baza unei codominante mendeliene. Astfel s-au găsit diferențe genetice în genele (CY P<sub>2</sub>D<sub>6</sub>, CY P<sub>1</sub>A<sub>1</sub> și GST M<sub>1</sub>) responsabile de metabolismul carcinogenelor din tutun.

Pe aceeași linie a patologiei genetice, a fost semnalată incidența mai mare a cancerului pulmonar în unele sindroame genetice, ca retinoblastomul ereditar, sindromul Li-Fraumeni, cancerul de sân familial și sindromul Bloom.

Se presupune că neoplasmul pulmonar rezultă din acumularea de mutații genetice care afectează mai multe protooncogene și gene supresoare tumorale. Astfel ar fi necesare 10-20 mutații genice pentru dezvoltarea cancerului pulmonar. Confirmarea acestor supoziții inițiale, a fost realizată prin detectarea

de numeroase modificări moleculare în protooncogenele și genele supresoare tumorale în toate etapele carcinogenezei pulmonare. Pentru oncogenele dominante, s-au găsit mutații în regiunile codante ale familiei *ras* și familiei *myc* de oncogene. Aproximativ 30% din adenocarcinoamele pulmonare exprimă alele *K-ras* mutante.

Pentru genele supresoare tumorale (oncogene regresive) studiile citogenetice au găsit că 60% din cancerule pulmonare au mutații la p 53, proteina supresoare care funcționează ca un factor de transcripție și care este importantă pentru menținerea integrității genetice. Când funcția p 53 este pierdută se produce instabilitate genomică și transformare neoplazică și invers, restaurarea singura a funcției p 53 duce la creșterea apoptozei și la reducerea tumorigenezei.

Deși cercetările privind genetica cancerului sunt la început, studii preliminare sugerează că terapia genică va avea un impact profund pe tratamentul cancerului pulmonar.

Problema factorilor etiologici în NB este legată de prevenția acestei neoplazii. Încetarea fumatului și, mai bine, prevenirea începerii fumatului, constituie un obiectiv fundamental în acțiunea antineoplazică. În același timp, amplificarea cercetărilor pentru detecția factorilor genetici predispozanți pentru neoplazie, poate prezenta o etapă majoră în eforturile de prevenire.

## MORFOPATOLOGIE

Aspectele morfopatologice ale NB sunt extrem de variate în raport cu mărimea tumorii, localizarea pe o bronșie centrală sau periferic, gradul de extensie intratoracică și extratoracică și mai ales cu tipul histologic. Precizarea acestor elemente este de maximă importanță pentru alegerea metodelor de explorare, stabilirea modalităților optime de tratament și a prognosticului.

Din punct de vedere morfopatologic două elemente sunt esențiale: 1. localizarea la debut a tumorii, central sau periferic; 2. tipul histologic.

1. **Locul de debut al tumorii** bronșice se poate preciza numai în stadiile inițiale ale neoplaziei. NB cu debut central este cel mai frecvent; el grupează leziunile maligne care apar în bronhiile principale, lobare sau segmentare. În NB cu debut periferic, leziunile neoplazice iau naștere în bronșiile terminale și bronhiole, și se extind în parenchimul pulmonar. Această separare, în parte didactică, este valabilă numai o perioadă de timp, întrucât extensia tumorii și invazia țesuturilor din jur poate fi atât de mare, încât nu mai permite identificarea leziunilor de debut.

*NB cu debut central*, pe o bronșie mare, începe ca o mică leziune de îngroșare a mucoasei, care tinde să se extindă mucos proximal. Progresiv mucoasa capătă aspect neregulat, este friabilă și sângerează, constituindu-se într-o masă neoplazică endobronșică, care poate deveni obstructivă, ducând la atelectazie, pneumonită sau abces pulmonar în segmentul afectat al parenchimului pulmonar. Cu timpul neoplasmul penetrează peretele bronșic și se extinde la țesutul pulmonar adiacent, realizând o masă alb-gălbuie, slăni-

noasă sau fermă, cu margini neregulate. Aproximativ 10% din aceste tumori dezvoltă arii de necroză și hemoragie, cu formarea de cavități cu pereți anfractuși.

Extensia NB cu debut central se face relativ rapid, în raport cu tipul histologic spre ganglionii hilari și mediastinali; metastazarea la distanță se face mai tardiv.

Tipul proximal de NB este forma morfologică cea mai frecventă de tumoră malignă bronșică. El se întâlnește în peste 80% din carcinomul epidermoid și în 75% din carcinomul cu celule mici (*small cell carcinoma*). Localizarea predominantă a leziunii pe o bronșie proximală face ca bronhoscopia să fie metoda optimă de diagnostic, împreună cu citologia sputei. În schimb, modificările radiologice pot apărea mai târziu, după invazia tumorală exobronșică sau după realizarea obstrucției bronșice, sub aspect de atelec-tazie localizată sau pneumonită.

NB cu debut periferic, mai rar, se prezintă ca o tumoră mică, cu diametre variabile, greu circumscrisă, dispusă în parenchimul pulmonar periferic. În jurul său se pot găsi diseminate leziuni mici. Bronșia din interiorul tumorii nu poate fi bine identificată, dar bronșiile mari sunt totdeauna libere, ceea ce explică absența leziunilor de pneumonită obstructivă sau a abcedării. Creșterea tumorii poate duce la afectarea pleurală mai precoce decât în NB cu debut central. Extensia tumorii spre ganglionii hilari și mediastinali se face mult mai tardiv, și în raport de tipul histologic, poate predomina metastazarea pe cale hematogenă (de ex. în NB cu celule mici).

Debutul periferic în NB se întâlnește mai ales în adenocarcinom și adesea în NB cu celule mari. Localizarea distală a tumorii în plin parenchim pulmonar explică de ce examenul radiologic și CT reprezintă metodele de explorare cele mai potrivite, bronhoscopia fiind de regulă negativă. Examenul citologic al sputei poate fi în egală măsură pozitiv sau negativ în raport cu gradul de descumare a tumorii și cu metodologia recoltării secrețiilor din bronșia aferentă tumorii.

**2. Clasificarea histologică a neoplasmului pulmonar** este complexă, și este extrem de importantă din punctul de vedere al evoluției neoplaziei, a alegerii modalităților terapeutice și a prognosticului. Este unanim folosită clasificarea histologică OMS 1981, cu puține corective (tabelul I).

Primele 5 tipuri (1-5) din clasificarea OMS reprezintă cvasitotalitatea NB, restul (6-7) constituind alte tipuri de tumori bronșice, parțial cu caractere benigne, parțial cu caractere maligne. Carcinomul bronșic este în prezent grupat în 2 tipuri deosebite: *non small cell carcinoma* (carcinomul cu celule scuamoase, adenocarcinomul și carcinomul cu celule mari) și *small cell carcinoma*; această diferențiere este esențială din punct de vedere terapeutic și prognostic. De semnalat că tipurile histologic mixte (5) tind să fie mai numeroase în prezent, sugerând heterogenitatea histologică a NB.

a) **Carcinomul cu celule scuamoase (epidermoid)** este cel mai frecvent tip histologic de NB (între 30-40%). Derivă din celulele ciliate ale epiteliului bronșic foarte probabil ca urmare a iritației locale și efectelor carcino-

TABELUL I

**Clasificarea histologică a tumorilor pulmonare (OMS, 1981)**

- 
1. Carcinomul cu celule scuamoase (carcinom epidermoid)
  2. Carcinomul cu celule mici (*Small cell carcinoma* – SCC)
    - a) carcinom cu celule în boabe de ovăz (*oat cell*)
    - b) tipul celular intermediar
    - c) carcinom cu celule în boabe de ovăz combinat
  3. Adenocarcinomul
    - a) adenocarcinom acinar
    - b) adenocarcinom papilar
    - c) carcinom bronhiolo-alveolar
    - d) carcinom solid cu formare de mucus
  4. Carcinomul cu celule mari
    - a) carcinom cu celule gigante
    - b) carcinom cu celule clare
  5. Forme mixte (ex. carcinomul adenoscuamos)
  6. Tumora carcinoidă
  7. Carcinomul glandelor bronhiale
    - a) carcinom cistic adenoid
    - b) carcinom muco-epidermoid
    - c) altele
- 

genetice ale fumului de tutun. Este un cancer „dependent de tutun“. Este format din celule sub formă de cuiburi, cu punți intercelulare și celule cu diferite grade de keratinizare, care amintesc celulele scuamoase din epiderm.

Tumora are localizare preferențială centrală, pe bronșiile mari, în aproape 80% din cazuri, descuamează ușor (citologie pozitivă), și tinde să producă iritație bronșică (tuse, hemoptizie) și obstrucție bronșică. Ritmul de creștere al tumorii este relativ lent (timp de dedublare 90-130 zile) și extensia sa se face prin invazie directă sau pe cale limfatică, în ganglionii bronșici apropiați, regiunea hilară și mediastin. În aproape 1/2 din cazuri, acest tip histologic de NB nu se extinde extratoracic. Produce manifestări paraneoplazice mai puțin frecvent, de tipul osteoartropatiei hipertrofice sau hipercalemiei. Tumora este relativ radiorezistentă și chimiorezistentă și prin creșterea sa lentă, poate avea un tratament chirurgical radical.

Cancerul cu celule scuamoase este frecvent precedat de leziuni displazice epiteliale sau de carcinom in situ. Se apreciază că timpul mediu de la dezvoltarea carcinomului in situ la tumora clinic aparentă este de aprox. 3-4 ani.

b) **Carcinomul cu celule mici (SCC)** (*small cell carcinoma*) realizează 20-25% din tumorile primare ale plămânului. Locul de origine al tumorii ar fi celulele Kulchitzky, cu activitate neuroendocrină, care se găsesc printre celulele exocrine ale glandelor submucoase bronșice. Există mai multe subtipuri histologice, cel mai frecvent este cu celule în „boabe de ovăz“; subtipurile limfoide și intermediar pot ridica complicate probleme de diagnostic diferențial. În ultimul timp au fost descrise și subtipuri histologice combinate sau cu celule mixte (carcinom cu celule mici și cu celule scuamoase sau

cu adenocarcinom). Datele actuale nu sugerează o diferență de evoluție între subtipul „pur” de SCC și subtipurile mixte.

Majoritatea NB cu celule mici iau naștere în bronșiile mari, central și, ca și precedentul tip histologic, este „dependent de tutun”. Deosebirea cea mai pregnantă a SCC, față de toate celelalte tipuri histologice de NB (Non SCC), este agresivitatea tumorii, exprimată printr-un ritm de creștere foarte rapid (timp de dedublare de aproximativ 30 de zile) și diseminare rapidă pe cale limfatică, dar mai ales hematogenă. Metastazarea se produce rapid, în special extratoracic (cerebral, hepatic, osos) și relativ frecvent în măduva hematogenă, astfel încât la descoperire, boala este avansată. Din cauza ritmului rapid de creștere tumorală și diseminării hematogene, tumora este practic nerezecabilă, în orice etapă anatomică s-ar găsi boala. În schimb, tumora este sensibilă la chimio- și radioterapie.

Originea SCC în celule cu potențial neurosecretor explică frecvența relativ mare a sindroamelor paraneoplazice, cu secreție de hormoni ectopici.

c) **Adenocarcinomul** este relativ frecvent, aproximativ 25-30% din totalitatea NB și incidența sa este în creștere, în special la femei. În ultima decadă, adenocarcinomul bronșic a devenit tipul histologic cel mai frecvent de cancer pulmonar în SUA. Are punct de origine din glandele mucoase bronșice, de unde și structura sa acinară sau papilară, cu producere de mucus. Clasificarea OMS reține pentru adenocarcinom patru subtipuri: acinar, papilar, tumoră solidă cu producerea de mucină și carcinomul bronhioalveolar.

Imunohistochimic, adenocarcinomul exprimă citokeratine cu greutate moleculară mică, antigen carcinoembrionar (CEA) și antigen de membrană epitelială. Determinarea valorilor CEA ajută la diferențierea adenocarcinomului, care este de obicei CEA-pozitiv, de mezoteliom care este CEA-negativ. În contrast cu NB cu celule scuamoase sau cu celule mici, adenocarcinomul apare, în 70% din cazuri, la periferia parenchimului pulmonar, adesea pe cicatrice sau într-o regiune cu fibroză interstițială. Caracterul periferic al tumorii și structura sa histologică explică pe de o parte diagnosticul său, aproape totdeauna pe baza examenului radiologic, iar pe de alta confuzia posibilă cu o metastază pulmonară unică de adenocarcinom. Deși ritmul de creștere al adenocarcinomului bronșic este relativ lent, el invadează precoce limfocitele și vasele sanguine, producând metastaze precoce. Această particularitate explică de ce adenocarcinomul se asociază cu un prognostic mai sever decât carcinomul cu celule scuamoase.

Adenocarcinomul bronșic nu este „dependent de tutun” și de obicei are o slabă sensibilitate de chimio- și radioterapie.

**Carcinomul bronhioloalveolar**, denumit și adenomatoza pulmonară malignă, este o formă de adenocarcinom, care poate debuta unicentric sau multicentric. În acest ultim caz, realizează relativ rapid o leziune infiltrativă pulmonară, rapid extensivă. În 20% din cazuri, tumora produce cantități mari de mucus (cantitate de spută de 200-1000 ml/zi), element care facilitează diseminarea, pe cale bronhogenă, în celălalt plămân. Nu este bine precizat dacă

TABELUL II

## Notarea și extensia ganglionară în NB

---

$N_0$  = fără metastaze ganglionare

$N_1$  = afectarea ganglionilor hilari sau intrapulmonari

$N_2$  = afectarea ganglionilor mediastinali homolaterali

$N_3$  = afectarea ganglionilor mediastinali controlaterali sau superficiali

---

I. Ganglioni  $N_2$ 

Ganglioni mediastinali superiori

1. Mediastinali înalți

2. Paratraheali înalți

3. Pae- și retrotraheali

4. Paratraheali joși

Ganglioni aortici

5. Fereastra aortică

6. Paraaortici

Ganglioni mediastinali inferiori

7. Sub corinari

8. Paraesofagieni

9. Ganglioni ai ligamentului pulmonar

II. Ganglioni  $N_1$ 

10. Ganglioni hilari

11. Ganglioni interlobulari

12. Ganglioni lobari

13. Ganglioni segmentari

---

tumora își are origine în epiteliul bronșic, din bronșiolele periferice, sau în pneumocitele de tip II.

d) **Carcinomul cu celule mari** este tipul histologic de NB cel mai puțin frecvent (aproximativ 10%). Ca și adenocarcinomul, își are originea în glandele mucoase bronșice, mai ales din bronșiile periferice. Cel mai frecvent se prezintă ca o tumoră periferică, cu agresivitate medie, și condiții de rezecabilitate chirurgicală (timp mediu de dedublare aproximativ 86 zile, față de adenocarcinom 160 zile). Ca și pentru alte tipuri de cancer bronhopulmonar în cazul carcinomului cu celule mari se pot separa mai multe subtipuri. De exemplu carcinomul cu celule gigante are un prognostic sever; carcinomul neuroendocrin cu celule mari nu poate fi identificat decât prin tehnici de imunohistochimie sau de microscopie electronică.

**Metastazarea.** Carcinomul bronșic este în general o tumoră agresivă, cu tendință de invadare rapidă (în raport cu tipul histologic) a căilor limfatice pulmonare și a vaselor pulmonare. Extensia pe cale limfatică, prezentă la toate tipurile histologice, produce metastaze ganglionare peribronșice, hilare, mediastinale sau în alte regiuni ale toracelui, a căror identificare este esențială pentru stadializare și planificare terapeutică (tabelul II). Metastazarea pe cale hematogenă este frecventă, în special în SCC, localizările cele mai frecvente fiind: hepatice (30-40% din cazuri), osoase (40%), cerebrale (aproximativ 30%), suprarenale (20%). Multe metastaze sunt „oculte“, dar altele pot fi manifeste clinic, aparent înaintea tumorii primare.

## TABLOU CLINIC

Marea majoritate a pacienților cu NBP au simptome și/sau semne la descoperirea bolii, dar 5-15% din aceștia sunt asimptomatici și neoplazia este descoperită la un examen radiologic toracic de rutină.

Manifestările clinice ale NB – sunt de o mare diversitate, în raport cu forma anatomoclinică, tipul histologic și stadiul bolii. În momentul apariției lor, manifestările clinice – pulmonare, extrapulmonare sau generale – sunt elemente de boală avansată, cu evoluția foarte probabilă a tumorii de câțiva ani. Unii autori separă tabloul clinic al non SCC de cel al SCC; există unele particularități clinice pentru SCC, care vor fi menționate în cursul prezentării. Separarea celor două tipuri numai pe baze clinice este puțin posibilă, ea putând fi făcută pe baze evolutive, prognostice și terapeutice.

Există 3 grupe mari de manifestări clinice în NB, relativ evoluat: A) respiratorii; B) de extensie (metastazare, intra- sau extratoracic); C) paraneoplazice. Bolnavii pot prezenta, în momentul descoperirii tumorii sau al evoluției sale una sau mai multe grupe de manifestări clinice, în diverse asocieri.

A. **Manifestările respiratorii** sunt cele mai frecvente, dar sunt relativ nespecifice și înșelătoare. Ele sunt în principal dependente de iritația receptorilor vagali din peretele bronșic, de eroziunea și ulcerarea mucoasei bronșice, de obstrucția bronșică și eventuala pneumonie distală.

1. *Tusea* este, frecvent, manifestarea clinică inițială. Tusea persistentă cu spută mucoasă – adesea rezistentă la antitusive – modificarea caracterelor tusei, la un bolnav bronșitic, paroxisme nemotivate de tuse, schimbarea cantității sau calității sputei, sunt elemente care trebuie să ridice suspiciunea de tumoră pulmonară, la un bărbat peste 40 ani, mare fumător. Bronhoreea, producerea unei mari cantități de spută se întâlnește, relativ specific, la pacienții cu carcinom bronhoalveolar. În stadiile tardive ale NB, tusea este iritativă, persistentă și este determinată adesea de un revărsat pleural sau de o compresie bronșică sau mediastinală.

2. *Hemoptizia*, în cantitate mică, repetată, este foarte sugestivă de NB, la un bolnav cu tuse persistentă, nejustificată. Carcinomul bronșic este diagnosticat la 19-29% din toți pacienții care se prezintă la medic cu hemoptizie. Aproape totdeauna hemoptiziile mici rezultă din ulcerarea mucoasei bronșice, dar ele pot fi mai mari, în cazul eroziunii unei artere bronșice. Tardiv, poate apărea sputa în „jelu de coacăze“, prin necroza tumorii.

3. *Dispneea* este un simptom nespecific și o manifestare tardivă de NBP; ea poate rezulta din obstrucția sau compresia unei bronșii mari (în NB central cu celule scuamoase sau în cel cu celule mici) sau în cazul constituirii unui sindrom de compresie mediastinală sau a unui sindrom pleural.

4. *Wheezing-ul localizat*, însoțit sau nu de paroxisme de tuse și care nu dispare după tuse, trebuie să sugereze o obstrucție bronșică incompletă recentă, cel mai adesea de origine tumorală.

5. Adesea, simptomele respiratorii se asociază cu alte manifestări: *durere toracică localizată, disfonie, astenie, inapetență, slăbire, subfebrilitate, semne,*



de regulă, de neoplazie avansată. Slăbirea, deși manifestare generală nespecifică, trebuie notată cu grijă în NBP. Toate studiile demonstrează că pierderea ponderală este un factor de prognostic negativ pentru NBP.

6. *Examenul obiectiv al toracelui* poate fi negativ sau poate identifica unele elemente sugestive, sau sindroame clinice definite:

- identificarea prin auscultație a unei diminuări asimetrice a respirației, într-o regiune pulmonară, de exemplu în regiunea interscapulovertebrală sau subclavicular, sugerează obstrucție bronșică incompletă; probabilitatea existenței unui NB crește dacă modificarea auscultatorie se asociază cu *wheezing* localizat, sau submatitate, sau simptome respiratorii neexplicate (tuse persistentă, hemoptizii etc.);

- uneori este prezent un *sindrom de condensare de tip pneumonic*, datorat unei pneumonii distale, secundare obstrucției bronșice. Unele elemente sugerează pneumonie pe obstrucție bronșică: matitate de tip pneumonic dar fără suflu bronșic și/sau cu puține raluri de alveolită; spută hemoptoică prelungită; evoluție prelungită a pneumoniei – peste 3 săptămâni – cu rezoluția incompletă a imaginii radiologice; pneumonie cu repetiție pe aceeași regiune, la intervale relativ scurte de timp. Aceste elemente „atipice” la un fumător peste 40 ani, neexplicate prin alte date generale, trebuie să conducă la o explorare bronhoscopică rapidă și/sau la alte explorări pulmonare sensibile;

- un *sindrom cavităar pulmonar*, uneori cu decubit acut, poate constitui manifestarea clinică principală a NB. El rezultă din necroza ischemică a tumorii bronhopulmonare (cel mai frecvent carcinom cu celule scuamoase); rareori abcedarea este urmarea unei supurații pulmonare, în pneumonia obstructivă. Leziunile cavitare neoplazice au pereți groși, neregulați și margini imprecise, cantitate relativ mare de lichid (datorită bronșiei parțial obstruate), aspect pe bronhografia gazoasă de obstrucție bronșică și evident răspuns minim sau absent la tratament;

- în stadiile avansate ale NB, se poate găsi la examenul clinic pulmonar un *sindrom de atelectazie* sau un *sindrom lichidian pleural*. Este necesar să se stabilească prin examene complementare caracterele lichidului pleural, ritmul său de formare, existența sau absența celulelor neoplazice în lichid, precum și mecanismul de formare a revărsatului pleural (extensia pleurală a neoplaziei, blocaj limfatic neoplazic, sindrom de cavă superioară sau pleurezie parapneumonică, în cadrul unei pneumonii obstructive).

**B. Manifestări metastatice.** La peste 2/3 din bolnavii cu NB, simptomele clinice sunt datorate extensiei locale intratoracice sau metastazelor extratoracice. Aproape 1/2 din NB cu celule scuamoase rămân numai cu extensie intratoracică, dar 80% din pacienții cu adenocarcinom și peste 95% din cei cu neoplasm cu celule mici au metastaze extratoracice la examenul necropsic.

1. *Manifestările de extensie intratoracică sunt foarte diverse* (tabelul III).

Ele sunt rezultatul creșterii și extensiei directe, sau rezultatul metastazării limfatice. Evaluarea NB, în vederea unei eventuale intervenții chirurgicale, trebuie să precizeze, cât mai exact, prezența sau absența semnelor de

TABELUL III

## Extensia intratoracică a NB și natura simptomelor

- 
1. Invazia nervoasă
    - Paralizia recurentului: disfonie
    - Paralizia nervului frenic: paraliza unui hemidiafragma, cu eventuală dispnee
    - Nevralgie brahială, în asociația cu sindromul Claude-Bernard-Horner
  2. Obstrucția vasculară
    - Sindrom de venă cavă superioară
    - Stenoza extrinsecă de arteră pulmonară: sufluri cardiace
  3. Extensie pericardică sau cardiacă
    - Aritmii
    - Tamponadă cardiacă
  4. Extensie mediastinală
    - Compresie sau invazie esofagiană: disfagie
    - Fistule esobronșice
    - Compresia traheală sau a marilor bronhii: tiraj, cornaj, wheezing localizat
    - Obstrucție limfatică: revărsat pleural
  5. Extensie pleurală
    - pleurezie cu citologie pozitivă
- 

extensie intratoracică, prezența lor – cu rare excepții – indicând inoperabilitatea.

2. *Manifestările de extensie (metastazare) extratoracică* sunt precoce și foarte frecvente în carcinomul cu celule mici (în special tipul „în boabe de ovăz”) și mai tardive și inconstante în carcinomul epidermoid. Ele pot fi tăcute („silent”) sau produce tulburări în raport cu localizarea și mărimea lor. Cele mai frecvente organe afectate sunt ficatul, osul, creierul, suprarenalele și pielea.

*Metastazele hepatice* se întâlnesc la examenul anatomic la 30-40% din cazuri. Ele pot fi asimptomatice, dar cel mai frecvent produc hepatomegalie nodulară – eventual dureroasă –, icter obstructiv, sindrom de colestază intrahepatică (creșterea FA și a gamaglutamiltranspeptidazei) și slăbire. Diagnosticul metastazelor hepatice poate fi evocat, în afara datelor clinice, de aspecte caracteristice ecografice sau scintigrafice, sau mai bine prin tomografie computerizată.

*Metastazele osoase* pot avea cele mai diverse localizări, dar cele mai frecvente sunt la nivelul coastelor, vertebrelor, bazinului. Ele produc dureri persistente și progresive, uneori fracturi sau semne de compresie nervoasă sau medulară. Leziunile osoase sunt de tip osteolitic, foarte rar de tip osteoblastic. Diagnosticul se asigură prin datele radiografice – de apariție relativ tardivă –, sau mai bine prin scintigrafie osoasă. Totuși, o scintigramă osoasă vertebrală pozitivă, cu date radiografice negative, indică mai frecvent o leziune vertebrală degenerativă, mai mult decât una metastatică. Hipercalcemia poate fi de asemenea un semn al metastazării osoase.

*Metastazele cerebrale* sunt extrem de frecvente, putându-se întâlni până la 40% din totalul NB necropsiate. În majoritatea cazurilor sunt asimptomatice la început, dar se pot manifesta prin modificări de personalitate, accese con-

vulsive, cefalee, confuzie sau hemiplegie. TC cerebrală reprezintă metoda cea mai bună pentru identificarea lor, dar și scintigrama cerebrală poate fi pozitivă.

C. **Manifestările paraneoplazice** asociate cu NB sunt numeroase și extrem de variate. Ele sunt produse prin secreția de hormoni ectopici de către țesutul tumoral. Producerea de hormoni ectopici sau precursorii lor – care sunt peptide – este caracteristică pentru toate tipurile de cancere, dar în NB incidența manifestărilor clinice corelată cu secreția de hormoni ectopici, este relativ ridicată. Se pare că sindroamele clinice pot să apară, numai dacă țesutul neoplazic este capabil să metabolizeze polipeptidele precursorii, în hormoni bioactivi.

Manifestările paraneoplazice apar mai frecvent în NB cu celule mici și mai rar în carcinomul epidermoid și adenocarcinom, dar nu există o secreție de hormoni ectopici strict specifică pentru un anumit tip histologic. Producerea de peptide, cu *acțiune hormonal-like* pare să fie mai bine corelată cu starea de diferențiere a tumorii decât cu masa tumorală; modificări în concentrația acestor peptide poate să semnaleze schimbări în metabolismul tumorii sau ale potențialului malign. Lista celor mai importante peptide hormonale produse de NB se găsește în tabelul IV.

TABELUL IV

Peptide hormonale produse de neoplasmul bronșic

Arginin vasopresină	Prolactină
Ocitocină	<i>Paratiroid hormon like</i>
Neurofizină	Calcitonină
Somatostatin	Gastrină
ACTH	Bombesină
Lipotropin	Peptid vasoactiv intestinal
Bendorphin	Renină
Metenkephalin	H. somatotrop

Manifestările clinice legate de secreția de hormoni ectopici, uneori pot să preceadă manifestările respiratorii ale tumorii; ele pot de asemenea însoți evoluția unui NB, regresa după rezecția tumorii și reapare în cazul recidivelor sau metastazării. Monitorizarea peptidelor hormonale, responsabile de sindroamele clinice paraneoplazice, ar putea defini markerii biologici pentru prezența unei tumori active și eventual a evoluției sale, sub tratament.

Principalele sindroame sau manifestări clinice paraneoplazice întâlnite în NB, sunt rezumate în tabelul V.

Câteva din manifestările paraneoplazice în NB sunt interesante datorită incidenței lor ridicate sau problemelor de patologie pe care le ridică.

1. **Hipersecreția de ACTH** a fost primul sindrom paraneoplazic recunoscut în NB. Țesutul tumoral ar conține pro-ACTH și lipotropină, un hormon peptidic cu activitate slabă lipotropică și stimulantă a melanocitelor. Pro ACTH-ul ar fi convertit în ACTH activ și sindromul clinic legat de hiper-

TABELUL V

**Sindroame paraneoplazice întâlnite în NB**


---

Manifestări sistemice: anorexie, slăbire, febră, deprimarea imunității
Sindroame endocrinometabolice (aprox. 12% din bolnavi)
Secreție ectopică de ACTH
Secreție „inapropiată” de ADH cu hiponatremie (sindrom Schwartz-Bartter)
Hipercalemie și hipofosfatemie
Hipertiroidie
Sindroame neuromiopatie (aprox. 1% din bolnavi)
Polimiozită
Sindrom miastenic (Eaton-Lambert)
Neuropatii periferice
Degenerescență cerebeloasă subacută
Encefalopatie
Manifestări de țesut conjunctiv și osos
Hipocratism digital
Osteoartropatie hipertrofică pulmonară
Sclerodermie
Manifestări vasculare
Tromboflebite migratoare
Endocardită trombotică ne bacteriană
Manifestări hematologice (1-8% din cazuri)
Anemie (simplă, hemolitică)
Aplazie medulară
Reacție leucemoidă sau leucoeritroblastică
CID
Hipofibrinogenemie
Alte manifestări
Glomerulopatie membranoasă
<i>Acanthosis nigricans</i>

---

secreția hormonală nu ar apărea decât după conversie, care s-ar produce în carcinomul cu celule mici (în boabe de ovăz), rar în adenocarcinom, dar nu în carcinomul epidermoid. Creșterea nivelelor plasmatice de ACTH sau pro-ACTH se întâlnește la 20-60% din bolnavii cu NB.

Hipersecreția de ACTH poate rămâne fără urmări clinice, pentru că NB cu celule mici evoluează foarte rapid și nu există suficient timp pentru apariția hiper corticismului. Adesea este prezentă numai creșterea concentrației de cortizol plasmatic și rezultatele efectelor sale pe echilibrul electrolitic și nu pe metabolismele glucidic și lipidic (care se instalează mai lent). La 1-3% din bolnavi poate apărea un sindrom Cushing incomplet, ca slăbiciune musculară, poliurie, hiperpigmentare, alcaloză hipokaliemică sau elemente tipice ale sindromului (facies în „lună plină”, obezitate transcură, striuri abdominale, hirsutism, HTA, osteoporoză, hiperglicemie).

Tratamentul tulburărilor produse de hipersecreția de ACTH include administrarea de spironolactonă, doze mari de K – pentru controlul hipokaliemiei – și de inhibitori ai biosintezei de steroizi: metyrapone, aminoglutethimide și ketoconazole.

2. Secreția „inapropiată” de ADH (arginina vasopresina AVP) s-ar întâlni până la 60% din bolnavii cu NB cu celule mici, și foarte rar și în alte tipuri histologice. Țesutul neoplazic secretă cantități mari de ADH și neurophysină, dar nu se cunosc efectele fiziologice ale hipersecreției de neurophysine. În schimb hipersecreția de ADH – care poate preceda semnele clinice sau radiologice ale masei tumorale – determină o hiponatremie variabilă, până la manifestările clasice ale intoxicației cu apă. Hiponatremia este exacerbată cu chimioterapie (în special ciclofosfamidă), de terapia cu radiații sau administrarea de inhibitori de prostaglandine. La valori ale natremiei sub 120 mmol/l, bolnavii dezvoltă cefalee, apatie, confuzie, somnolență, vărsături (edem cerebral), iar la valori de aproximativ 110 mmol/l convulsii, hiporeflexie, hipotermie, comă și deces.

Diagnosticul sindromului Bartter se face pe baza semnelor clinice de intoxicație cu apă, pe valorile mult scăzute ale natremiei.

Tratamentul comportă restricție de lichide și administrarea de hidrocortizon. În formele severe de hiponatremie, se va administra soluție salină hipertonică și furosemid, urmărindu-se și înlocuirea pierderilor urinare de electroliți.

Pacienții cu NBP și hiponatremie au secreție crescută de factor natriuretic atrial (ANF). Nu se știe încă dacă producerea primară de către tumoră a ANF este cauza hiponatremiei, sau dacă creșterea ANF-ului este un răspuns la expansiunea de volum, produsă de ADH.

3. *Hipercalcemia*, asimptomatică sau cu manifestări clinice caracteristice, ar apărea la aproximativ 38% din bolnavii cu carcinom epidermoid bronșic. Acest tip de paraneoplazie ar fi rezultatul hipersecreției de către tumoră a unui peptid paratiroid hormon-like, care stimulează activitatea osteoclastică. Hipercalcemia, în medie peste 10,5 mg/dl se asociază cu hipofosfatemie, hipercalcemie și nivele normale sau scăzute de PTH (hormon paratiroidian), pentru că acesta este supresat când calciu plasmatic este crescut. În NB cu celule mici poate de asemenea exista o hipercalcemie, dar nu ca manifestare paraneoplazică, ci ca rezultat al metastazării osoase.

Adesea hipercalcemia este asimptomatică. La valori mai mari de 11-12 mg/dl, ea se asociază cu anorexie, constipație, mialgii sau în forme mai severe cu greață și vărsături, dureri abdominale, poliurie, deshidratare, slăbiciune și confuzie. Uremia și litiaza renală sunt foarte rare, din cauza duratei scurte a hipercalcemiei.

Scăderea rapidă a calcemiei poate fi obținută prin infuzie i.v. de soluție salină și furosemid. Se mai folosesc, pentru menținerea scăderii calcemiei: restricția de Ca alimentar, terapie cu glucocorticoizi, fosfați per oral, indometacină, calcitonină. Biofosfonații (etidronate disodic, pamidronate) sunt inhibitori puternici ai activității osteoclastelor. Ei pot fi administrați i.v. la pacienții cu hipercalcemie neoplazică, concentrația calciului plasmatic începând să scadă în 48 ore, cu maximum de efect la 5-7 zile. Efectele adverse sunt puține și tranzitorii (hipofosfatemie, hipomagneziemie, creșterea creatininei).

4. *Sindroamele neurologice paraneoplazice* sunt relativ frecvente și pot să cuprindă orice parte a sistemului nervos central și periferic. Ele pot fi

descoperite, adesea, înainte ca tumora pulmonară să fie evidentă și din nefericire nu se remit decât foarte rar, la tratament.

Se consideră că sindroamele neurologice paraneoplazice apar prin mecanism imun: anticorpii față de țesutul tumoral reacționează încrucișat (*cross-reaction*) cu antigenii neuronali. Imunosupresia, plasmafereza și reducerea titrului de anticorpi nu aduc ameliorări clinice.

Sindroamele neurologice paraneoplazice sunt diverse și numeroase; mai importante sunt: encefalomielita, degenerescența cerebeloasă subacută, mielopatia necrotizantă, neuropatiile sensitivo-motorii periferice și sindromul Eaton-Lambert.

*Encefalomielita paraneoplazică* are manifestări clinice corelate cu localizarea și amploarea leziunilor: scăderea memoriei, tulburări psihice, oftalmoplegie, mișcări involuntare, semne piramidale bilaterale etc. Modificările morfologice includ inflamație perivasculară și degenerescență neuronală. Encefalomielita se asociază cu anticorpi antineuronali nucleari (anti ANNA-1 sau anti-Hu), care se leagă selectiv de țesutul neuronal. Anticorpii se găsesc și în ser și în lcr.

*Degenerescența cerebeloasă subacută* se manifestă prin ataxie, nistagmus, dismetrie, disartrie etc. Ea se asociază cu imunoglobuline care se leagă de citoplasma celulelor Purkinje și dendride proximale.

*Sindromul Eaton-Lambert* este cel mai cunoscut sindrom neurologic paraneoplazic, întâlnindu-se la 2-5% din pacienții cu SCC. Pacienții au manifestări miasteniforme, cu fatigabilitate importantă și slăbiciune, care afectează regiunile musculare proximale ale membrelor. Sindromul Eaton-Lambert diferă de miastenia gravis prin faptul că forța musculară se ameliorează prin exerciții fizice și răspunsul la edrophonium cloric este slab.

Patogeneza sindromului este de asemenea imunologică. Există un defect presinaptic al eliberării de acetilcholină din terminațiile nervoase. Eliberarea de acetilcholină necesită influx de calciu prin canalele dependente de voltaj. La pacienții cu sindrom Eaton-Lambert aceste canale sunt ținta autoanticorpilor IgG.

Spre deosebire de alte sindroame neurologice paraneoplazice, pacienții cu sindrom Eaton-Lambert se ameliorează prin medicație imunosupresivă, corticosteroizi și plasmafereză.

5. *Osteoartropatia hipertrofică pulmonară (OAHP) și hipocratismul digital* deși se pot întâlni în numeroase afecțiuni pleuropulmonare (abces, bronșiectazii, mezoteliom pleural, metastaze pulmonare) se asociază relativ frecvent cu NB cu celule scuamoase.

În forma sa completă sunt prezente: a) hipocratismul digital (care poate fi singura manifestare paraneoplazică); b) creșterea excesivă a părților moi ale extremităților însoțită de tulburări vasomotorii la acest nivel (transpirație excesivă și/sau cianoză); c) un sindrom pseudoreumatoid manifestat prin dureri și tumefacții articulare (inclusiv sinovită) simetrice la articulațiile pumnului, genunchi sau gleznă; d) formarea excesivă de os sub periostal, în special la nivelul oaselor lungi (femur, tibie, peroneu, radius), bine evidențiată radiografic.

OAHP se asociază uneori cu ginecomastie sugerând o cauză hormonală pentru această manifestare paraneoplazică. Tulburarea de bază ar fi o creștere a fluxului sanguin la extremități, cu dilatarea anastomozelor arteriovenoase. Aceasta ar conduce la o hipertrofie regională – în parte analoagă cu ceea ce se întâlnește într-un membru cu fistulă AV.

Trei ipoteze, parțial verificate, își dispută explicația patogenică a OAHP: neurogenă (implicând un arc reflex, cu participarea vagului); hormonală (secreție excesivă de estrogeni sau de hormoni de creștere); umorală (participarea prostaglandinelor F și E).

Manifestările clinice ale OAHP regresează sau dispar după rezecția tumorii. De asemenea, durerea sau alte tulburări din OAHP pot fi mult ameliorate prin vagotomie, toracotomie exploratorie, iradierea leziunii primare, medicamente alfablocante, indometacin sau corticosteroizi.

## EXPLORĂRI PARACLINICE

Simptomele și semnele clinice ale NB sunt nespecifice și rareori diagnosticul poate fi formulat numai pe baza datelor clinice. De regulă, diagnosticul NB impune explorări paraclinice, de complexitate variată, în raport cu stadiul și localizarea tumorii (tabelul VI).

Folosirea metodelor de diagnostic paraclinic are trei obiective: 1) confirmarea diagnosticului, suspionat clinic; 2) stabilirea cu maximă probabili-

TABELUL VI

### Metode paraclinice folosite pentru diagnosticul și evaluarea NB

- 
1. Radiografia toracică (față, profil, planuri tomografice)
  2. Bronhoscopia
  3. Citologia sputei
  4. Tomografia computerizată toracică
  5. Mediastinoscopia
  6. Puncție-biopsie percutană sau transbronșică în tumora pulmonară
  7. Biopsii din ganglionii suspecti
  8. Alte biopsii:
    - măduva hematogenă
    - noduli cutanați
    - PBH
  9. Tomografia computerizată axială
    - cerebrală
    - hepatică
  10. Metode radioizotopice
    - plămân
    - creier
    - os
    - ficat
  11. Explorarea funcției respiratorii
  12. Explorări biologice, inclusiv dozări hormonale sau de markeri tumorali
  13. Toracotomie exploratorie
-

tate a tipului anatomo-histologic; 3) realizarea unui bilanț de extensie și stadializare, în vederea alegerii tratamentului cel mai potrivit și eficient: chirurgical, iradiere, chimioterapie. Trei metode de diagnostic furnizează informații maxime în evaluarea NB: radiografia toracică, eventual completată cu tomografia convențională sau mai bine cu tomografia computerizată (Tc) axială; bronhoscopia; citologia sputei sau examinarea unei biopsii din tumoră. Celelalte metode sunt indicate ținând seama de datele clinice și cele de explorare primară, pentru stadializarea neoplasmului și stabilirea indicației chirurgicale.

**Examenul radiologic.** Este metoda cea mai larg folosită pentru diagnosticul NB; în studii prospective ea s-a arătat superioară citologiei, în detectarea precoce a tumorilor bronhopulmonare. Aspectele radiologice găsite în NB sunt dependente de stadiul de evoluție, de localizarea centrală sau periferică a tumorii, de prezența sau absența obstrucției bronșice, atelectaziei, infecției, afectării nervoase sau pleurale.

1. Examenul radiologic poate fi *normal* – foarte rar – într-un NB care afectează pintenele traheal sau o bronșie principală.

De obicei, când NB devine simptomatic, se pot identifica la examenul radiologic, una sau mai multe modificări sugestive, în diverse asociații.

2. *Mărirea unilaterală a hilului pulmonar* este o imagine radiologică relativ frecventă; ea apare în special în neoplasmele centrale. Hilul tumoral este mai mare, are margini imprecise și nu are aspect poliociclic (ganglionar) sau vascular. Asimetria hilară este mai bine identificată de partea dreaptă, dar este mai sugestivă când mărirea hilului se găsește de partea stângă. Trebuie disociată opacitatea tumorală de adenopatia satelită interbronșică sau laterotraheală, câteodată masivă, pseudolinfomatoasă.

3. *O leziune infiltrativă în plin parenchim pulmonar* sau mai rar segmentară poate fi expresia unui NB cu debut în bronșiile mici. Imaginea radiologică este persistentă, frecvent neomogenă, are contur neregulat, estompat, cu numeroase prelungiri în parenchimul din jur și este adesea localizată anterior. Coexistența leziunii infiltrative cu un hil mărit de aceeași parte, face imaginea pulmonară extrem de suspectă de neoplazie.

4. *O imagine cavitară*, cu pereți groși, neregulați, situată în câmpurile pulmonare inferioare, poate fi prezentă în carcinomul epidermoid. Pereții cavității sunt groși, imprecisi în exterior, iar bronșia de drenaj este parțial sau total obstruată pe bronhograma gazoasă; adesea se asociază cu o asimetrie hilară homolaterală.

Leziunea cavitară poate fi expresia unei necroze tumorale propriu-zise, sau a unui abces, constituit distal de obstrucția bronșică.

5. *Nodul solitar*, leziune rotundă sau ovalară, cu diametru de 3-4 cm, cu margini imprecise sau moderat precizate, înconjurat de plămân normal și fără calcificări semnificative, poate fi expresia unui NB periferic asimptomatic. Leziunea odată descoperită radiologic impune o investigație complexă, până la toracotomie exploratorie, întrucât probabilitatea de a fi o leziune malignă crește apreciabil după 40 de ani (vezi „Forme speciale de NB“).



6. *Atelectazia* localizată la un lob sau plămân este adesea expresia unei obstrucții bronșice neoplazice; ea poate fi precedată de un emfizem localizat lobar, produs de obstrucția parțială. Adesea, în interiorul opacității de atelectazie se descoperă o opacitate mai densă, imprecisă (tumora pulmonară propriu-zisă) sau atelectazia se prelungește până la o regiune hilomediastinală mărită și opacă. În raport cu gradul atelectaziei sunt prezente: îngustarea spațiilor intercostale, tracțiunea traheei, ascensiunea unui hemidiafragm sau tracțiunea mediastinului de partea atelectaziei.

7. *Alte aspecte radiologice izolate sau asociate* pot fi de asemenea prezente în NB:

- imagine de pleurezie, voluminoasă sau medie, cu sau fără evidența unei opacități parenchimatose sau mediastinale;
- opacifierea omogenă a unui vârf pulmonar, însoțită sau nu de eroziune costală sau a unui corp vertebral (sindrom Pancoast-Tobias);
- opacitate mediastinală voluminoasă, cu margini imprecise (neoplasm mediastinopulmonar, cu celule mici);
- mărirea umbrei cardiace, prin revărsat pericardic, însoțită de un hil asimetric sau de mărirea mediastinului;
- modificări radiologice ale esofagului (compresie, infiltrație, fistulă esobronșică), diafragmului (ascensiune unilaterală cu mișcare paradoxală, prin invazia nervului funic), eroziuni costale asociate unei alte modificări radiologice pleuropulmonare etc.

Examenul radiologic standard trebuie completat de explorare **tomografică convențională** sau mai bine de **tomografie computerizată (TC)**. TC este extrem de folositoare în evidențierea extensiei tumorii la pleură sau la structurile mediastinale, precum și în precizarea caracterelor leziunilor nodulare, unice sau multiple. În special, TC previne o toracotomie nenecesară în caz de extensie a tumorii la pleură sau la ganglionii mediastinali, aspecte de obicei insuficient precizate de radiografia standard sau tomografia convențională. Astfel, adenopatiile mediastinale neoplazice sunt evidențiate în numai 64% din cazuri prin examen radiologic standard, în 80% prin tomografie convențională și în aproape 95% prin TC. Metoda este superioară mediastinoscopiei pentru precizarea extensiei mediastinale. Uneori TC este folosită pentru efectuarea biopsiei pulmonare percutane transtoracice într-un nodul pulmonar sau într-o masă mediastinală. TC toracică este de regulă extinsă pentru a include ficatul, suprarenalele, rinichiul, ganglionii abdominali (identificarea eventualelor metastaze) și stadializa boala.

**Bronhoscopia și bronhofibroscopia** sunt metode de elecție pentru diagnosticul NBP, în special pentru formele cu localizare centrală. Ele sunt folosite obligator pentru obținerea de material morfologic, pentru stadializarea tumorii și, în parte, pentru delecția precoce a NBP.

Bronhoscopia permite vizualizarea directă a pintenului traheal, bronșiilor principale, lobare și segmentare și astfel obținerea de informații privind: sediul leziunii bronșice, caracterul său obstructiv, infiltrativ și/sau sângerând, extensia sa proximală (indispensabilă pentru stadializare), existența unei compresii bronșice asociate (prin adenopatii hilare sau mediastinale). Elementele bronho-

scopice întâlnite pot fi împărțite în *semne directe* (leziunile obstructive și infiltrative) și *semne indirecte*. Carcinomul epidermoid și cel cu celule mici sunt localizate central în aproape 70% din cazuri și dau la examenul bronhoscopic, cel mai adesea, semne directe pe când adenocarcinomul și carcinomul cu celule mari au localizare mai frecventă periferică și dau, mai ales, semne indirecte. Examenul bronhoscopic trebuie să precizeze obligator, pentru localizarea centrală, extensia proximală a leziunii: o tumoră extinsă la mai puțin de 2 cm de carină (T3) face intervenția chirurgicală imposibilă fără reconstrucție traheobronșică; o tumoră cu invazia carinei (T4) reprezintă o contra-indicație absolută chirurgicală.

Bronhoscopia permite de asemenea, recoltarea de material pentru studiu morfologic, prin tehnici de recoltare variată: biopsie bronșică, aspirat bronșic, brosaj (periaj) bronșic, lavaj bronhoalveolar (LBA) și puncție biopsie trans-bronșică. Combinarea fibrobronhoscopiei cu tehnici corespunzătoare de recoltare de material morfologic ridică procentul confirmărilor diagnostice la peste 90% din cazurile de tumori centrale și la 60-80% pentru tumorile periferice cu diametru de peste 2 cm.

Bronhofibroscopia este o metodă diagnostică ușor de efectuat sub anestezie locală, dar poate fi contraindicată de starea de debilitate generală a bolnavului, hipoxemie, aritmii necontrolate de medicație, HTA refractară la tratament, insuficiență cardiacă.

**Examenul citologic al sputei**, pentru descoperirea celulelor maligne, a devenit o metodă excelentă în diagnosticul NB. Ea se bazează pe capacitatea de exfoliere celulară de la nivelul tumorii bronșice, și pe identificarea celulelor maligne în spută, după fixarea și colorarea preparatului. Testul este diagnostic în 70-80% din cazuri și sensibilitatea sa poate fi crescută chiar la 90%, în condiții tehnice și de experiență profesională deosebite, dar la aproximativ 10% din cazuri metoda poate da rezultate fals negative. Față de bronhoscopie, diagnosticul citologic are numeroase avantaje: metoda nu este agresivă; se poate efectua la bolnavii la care bronhoscopia este contraindicată; poate da rezultate pozitive, în situațiile în care bronhoscopia este negativă (în special tumori periferice); explorarea poate fi repetată și frotiurile examinate de mai mulți specialiști competenți.

Tehnica examenului citologic trebuie să fie foarte corectă: să se facă recoltarea de spută și nu de salivă; recoltarea de spută se poate realiza mai ușor după aerosoli salini sau în următoarele 24-36 ore după bronhoscopie; numărul specimenelor de spută examinate trebuie să fie de minim 5; interpretarea rezultatelor drept pozitive să se facă cu rigoare, bazată pe modificările morfologice nucleare: creșterea raportului nucleo/citoplasmatic, hiper-cromatism nuclear, nucleoli mari, mutipli.

Există numeroase limite ale examenului citologic al sputei pentru diagnosticul NB, dintre care unele pot fi depășite:

- capacitatea de descumare celulară a tumorii este un fenomen variabil;
- tumorile periferice, fie că descumează mai greu, fie că celulele maligne ajung inconstant în spută, determină ca citologia să fie pozitivă numai

la aproximativ 50% din cazuri, față de tumorile centrale (pozitivitate de aproximativ 90%);

- pentru a obține o citologie pozitivă, este indispensabil ca lumenul bronșic, proximal de tumoră, să fie fără obstrucție totală;

- alte boli bronhopulmonare pot induce modificări celulare, care la examenul citologic al sputei se aseamănă cu modificările maligne (metaplazie celulară în bronșită cronică la fumători, modificări celulare în infarctul pulmonar, pneumonia lipoidă etc.).

Cu toate aceste limite, examenul citologic al sputei oferă o posibilitate simplă și fiabilă pentru diagnosticul NB; compararea cu diagnosticul histologic (biopsie, tumoră rezecată sau material necropsic) arată o concordanță de aproximativ 90% pentru cancerul cu celule scuamoase și cu puțin mai mică pentru cancerul cu celule mici.

Examenul citologic al sputei reprezintă numai una din *variantele de diagnostic morfologic al NB*. În afara biopsiei leziunilor bronșice suspecte, se pot folosi și alte tehnici de recoltare de material care să fie supus unui examen morfologic: aspiratul bronșic, brosajul bronșic și lavajul bronho-alveolar.

*Aspiratul bronșic* realizat cu ocazia examenului bronhoscopic obține secreția bronșică dintr-o regiune ținută, care conține celule exfoliate; examenul histologic al preparatelor poate oferi o metodă excelentă de identificare a celulelor maligne. Rezultatele fals pozitive și negative sunt posibile, la fel ca în cazul examenului citologic al sputei.

*Brosajul bronșic* este o metodă superioară de recoltare de celule bronșice, care se exfoliază prin brosaj bronhoscopic. Combinată cu biopsia bronșică, metoda realizează un procent al confirmărilor citohistologice de peste 90%.

*LBA* este folosit pentru diagnosticul histologic al localizărilor periferice al NBP, în special când examenul bronhoscopic este negativ. Examenul citologic al LBA și în ultimul timp și cercetarea markerilor tumorali în LBA oferă noi posibilități diagnostice, mai ales în adenocarcinomului bronșic.

**Alte metode.** În raport cu datele clinice, radiologice sau bronhoscopice, pentru diagnosticul și stadializarea NBP se pot întrebuința și alte metode de explorare. *Biopsia prin aspirație percutană transtoracică* se folosește pentru diagnosticul citologic al tumorilor periferice, cu un diametru de minim 2 cm și care nu sunt mai profunde de 10-12 cm. Tumoră este mai bine precizată prin TC și puncția se efectuează optim sub control tomografic. Metoda este utilă în special pentru diagnosticul etiologic al nodulului pulmonar solitar; ea realizează o rată mare de diagnostic pozitiv (80-90% din cazuri).

Rezultatele fals pozitive ale biopsiei prin aspirație percutană transtoracică sunt de 0,1%-0,5% și sunt produse, în majoritatea cazurilor, de prezența unor procese inflamatorii sau fibrotice. Complicațiile metodei sunt acceptabile, având în vedere informațiile furnizate: pneumotorax (25%-35%) și hemoptizii ușoare (1%-10%).

*Puncția biopsie transbronșică* este folosită pentru diagnosticul histologic al tumorilor compresive (după identificarea precisă prin CT), prin decelarea

leziunilor neoplazice dezvoltate în submucoasă (carcinom infiltrativ) și cel mai important, pentru stabilirea extensiei neoplaziei în ganglionii hilari și mediastinali (stadializarea carcinomului bronșic). Sensibilitatea puncției biopsie transbronșice în stadializarea extensiei mediastinale este de 50% și specificitatea de 95%.

*Mediastinoscopia* este o procedură de explorare invazivă folosită pentru stadializarea mediastinală și identificarea pacienților cu boala nerezecabilă. Ea este indicată la pacienții cu imagine mediastinală anormală la examenul CT.

Mediastinoscopia anterioară permite vizualizarea directă și puncționarea ganglionilor paratraheali, traheobronșici și subcarinari anteriori, dar nu al adenopatiilor subaortice, subcarinale posterioare și ale ferestrei aorto-pulmonare. În aceste ultime situații puncția biopsie transbronșică se dovedește o metodă superioară. Mediastinoscopia, corect efectuată, exclude de la toracotomie 30-40% din pacienții inițial considerați a avea tumoră bronhopulmonară rezecabilă.

*Biopsiile* din ganglionii periferici suspecți sau din nodulii cutanați pot aduce probe decisive asupra extensiei NB și tipului său histologic. *Puncția sau biopsia medulară* pot fi utile pentru diagnosticul NB cu celule mici; la nivel medular s-ar găsi celule neoplazice la 10-15% din cazuri, atestând diseminarea hematogenă rapidă a acestui tip histologic. Puncția medulară este obligatorie în NB cu celule mici, mai ales dacă tumora se însoțește de un sindrom hematologic (anemie semnificativă sau frotiu leucoeritroblastic).

De asemenea, pot fi efectuate alte explorări paraclinice, pentru urmărirea sau evaluarea unor anomalii găsite la examenele anterioare:

- *radiografii osoase*, în ariile dureroase, sau mai bine *scintigrafie osoasă*, în caz de dureri osoase, fosfatază alcalină crescută sau hipercalcemie;
- *scintigramă hepatică* sau *TC hepatică*, dacă există hepatomegalie, icter, fosfatază alcalină crescută sau teste funcționale hepatice modificate;
- *TC cerebrală* la toți bolnavii cu NB cu celule mici (evaluare preoperatorie) sau la alți bolnavi cu simptome și semne sugestive de metastaze cerebrale;
- *evaluare endocrină*, dacă există anomalii electrolitice, sugerând un sindrom paraneoplazic;
- *evaluare cardiacă* (ECG, eventual Eco), *respiratorie* (gaze sanguine, explorare spirografică) și *generală*, pentru aprecierea operabilității.

În ultimii ani *studiul markerilor tumorali* în NBP este în plină expansiune. Au fost identificați mai mulți markeri tumorali dintre care CEA (antigenul carcinoembrionar), NSE (*neurone specific enolase*), SCC (*squamous cell carcinoma antigen*) și Cyfro 21-1 sunt folosiți în cercetare.

Studiul markerilor tumorali în NBP servește la precizarea tipului histologic al tumorii, la monitorizarea răspunsului la tratament și la detectarea recurențelor și metastazelor.

Nivelul CEA, în plasmă sau în LBA poate fi util ca parametru orientativ în NBP, în special la nefumători. Cyfra 21-1 este un fragment solubil al citokeratinei 19, care este detectat prin anticorpi monoclonali.

Cyfra 21-1 este un marker de primă alegere pentru diagnosticul carcinomului epidermoid, înaintea antigenului specific acestui tip de carcinom. Pentru carcinomul cu celule mici, markerii mai specifici sunt Cyfra 21-1 și NSE, iar pentru adenocarcinom Cyfra 21-1 și CEA. Sensitivitatea markerilor în NBP este mică în stadiul precoce al tumorii, ceea ce le limitează valoarea diagnostică.

Dacă sunt utilizate metode de explorare precise și fiabile puține cazuri rămân fără un diagnostic precizat: *toracotomia exploratorie* rămâne, în puține cazuri, singura modalitate diagnostică, în special în cazul nodulului pulmonar solitar.

## STADIALIZARE

Odată ce diagnosticul de carcinom bronșic a fost precizat, este necesară evaluarea extensiei bolii, extrem de importantă pentru determinarea prognosticului și selecția terapiei optime. De peste 2 decade se folosește un sistem de stadializare a NBP bazat pe datele TNM (tumoră-ganglioni-metastaze). Statusul T (T1-4) descrie sediul, localizarea și extensia tumorii primare; Statusul N (N0-2) precizează afectarea neoplazică a ganglionilor; statusul M (M0-1) reprezintă metastazele la distanță (tabelul VII). În 1988 a fost stabilită o clasificare stadială a NBP pe baza experienței internaționale, cu implicații prognostice și terapeutice; această clasificare a fost revizuită în 1997 și a ceasta este folosită în prezent de serviciile oncologice. În tabelul VIII sunt prezentate cele două clasificări și care se referă, în special la non-SCC (*non small cell lung carcinom*).

TABELUL VII

### Definirea stadiilor carcinomului bronșic

T <sub>0</sub>	Fără evidența unei tumori primare
T <sub>x</sub>	Tumora dovedită prin prezența de celule maligne în spută, dar nevizualizată radiologic sau bronhoscopic (tumoră ocultă)
Tis	Tumoră in situ
T <sub>1</sub>	Tumoră de 3 cm sau mai mică, înconjurată de plămân sau de pleură viscerală și fără evidența invaziei, proximal de o bronșie lobară, la bronhoscopie
T <sub>2</sub>	Tumoră mai mare de 3 cm sau Tumoră de orice mărime care, fie invadează pleura viscerală, fie are asociată atelectazie sau pneumonie obstructivă extinzându-se la regiunea hilară, dar nu interesează întreg plămânul La bronhoscopie, extensia proximală a tumorii poate fi la o bronșie lobară sau la mai mult de 2 cm, distal de carină
T <sub>3</sub>	Tumoră de orice mărime cu extensie directă la peretele toracic, diafragm, pleură mediastinală sau pericardul parietal sau atelectazia unui întreg plămân sau Tumoră în bronșia principală, la mai puțin de 2 cm de carină, fără afectarea acesteia
T <sub>4</sub>	Tumoră de orice mărime care invadează una din următoarele structuri: mediastin, inima, marile vase, trahee, esofag, corpi vertebrali, carina sau pleurezie malignă

TABELUL VII (continuare)

$N_0$	Nici o metastază demonstrabilă în ganglionii regionali
$N_1$	Metastaze în ganglionii peribronhici sau hilari ipsolaterali
$N_2$	Metastaze în ganglionii mediastinali ipsolaterali și ganglionii subcarină.
$N_3$	Metastaze în ganglionii mediastinali controlaterali, hilari controlaterali, ipso- sau controlaterali scalenici sau supraclaviculari.
$M_0$	Fără metastaze la distanță cunoscute
$M_1$	Metastaze la distanță prezente.

TABELUL VIII

## Clasificarea internațională stadială a carcinomului bronșic

Clasificarea 1988		Clasificarea 1997	
Stadiul I	$T_1N_0N_0$ $T_2N_0N_0$	Stadiul I A Stadiul I B	$T_1N_0N_0$ $T_2N_0N_0$
Stadiul II	$T_1N_1M_0$ $T_2N_1M_0$	Stadiul II A Stadiul II B	$T_1N_0M_0$ $T_2N_1M_0$ $T_3N_0M_0$
Stadiul III A	$T_3N_0M_0$ $T_3N_1M_0$ $T_1-3N_2M_0$	Stadiul III A	$T_1-3N_2M_0$ $T_3N_1M_0$
Stadiul III B	orice $TN_3M_0$ $T_4$ orice $NM_0$	Stadiul III B	orice $TN_3M_0$ $T_4$ orice $NM_0$
Stadiul IV	orice T, orice $NM_1$	Stadiul IV	orice T, orice $NM_1$

Câteva din diferențele de stadializare trebuie precizate.

Astfel stadiul I a fost subdivizat în I A și I B în funcție de categoriile  $T_1$  și  $T_2$ ; stadiul II a fost de asemenea subdivizat în II A și II B în funcție de  $T_1$  și  $T_2$ , dar în II B a fost introdus  $T_3N_0N_0$  (anterior în III A), care are un prognostic similar cu stadiul II (supraviețuire la 5 ani 22-30% după rezecția completă). Stadiile III B și IV au rămas neschimbate. Alte schimbări se referă la clasificarea nodulilor tumorali multipli: nodulii pulmonari sateliți, în același lob cu leziunea primară sunt clasificați ca  $T_4$  și nu  $M_1$  ca anterior, pe când nodulii intrapulmonari în alt lob decât leziunea primară sunt clasificați  $M_1$  (stadiul IV).

Unele probleme de stadializare sunt ridicate de prezența revărsatului pleural, însoțind un NBP. Deși în majoritatea cazurilor examenul citologic găsește celule maligne ( $T_4$ ), în cazurile în care examenele repetate sunt negative, atunci pacientul nu trebuie clasificat ca  $T_4$ .

Pentru carcinomul cu celule mici (SCC) se folosește un sistem simplificat de stadializare, compus din două grupe (clase):

– stadiu de „boală limitată”: boală limitată la un hemitorace și la ganglionii regionali (hilari controlaterali, mediastinali, supraclaviculari (ipsi și controlaterali). Boala limitată corespunde la stadiile I-III B;

– stadiu de „boală extinsă”: metastaze în plămânul controlateral și la distanță. Aprox. 70% din pacienții cu SCC sunt descoperiți cu „boală extinsă”.

## FORME SPECIALE

**Carcinomul bronșic apical** realizează sindromul Pancoast-Tobias și este particular prin localizarea sa, manifestările clinice și radiologice atipice, precum și prin problemele terapeutice pe care le ridică.

Durerea toracică superioară sau plexalgia brahială este de obicei elementul dominant. Durerea este surdă, persistentă, are sediu predominant în umăr sau braț și tinde să se extindă la întreg membrul superior, torace superior sau regiunea scapulară. Ea se asociază cu sindrom Claude Bernard-Horner (mioză, ptoza pleoapei superioare, enoftalmie), datorită invaziei prin tumoră a simpaticului cervical inferior. Rareori poate apărea compresie medulară, prin invazia canalului spinal. În regiunea supraclaviculară sau axilară se pot găsi adenopatii metastatice.

Radiologic tumora apare ca o opacifiere omogenă a vârfului plămânului, eventual cu liză costală sau vertebrală vizibile mai bine la CT.

Tumora vârfului pulmonar are indicații de iradiere și apoi de rezecție chirurgicală.

**Nodulul pulmonar solitar (NPS)** este o leziune intrapulmonară sferică sau ovalară, cu diametru variabil (3-4 cm), relativ bine circumscrisă și înconjurată de plămân aerat. Leziunea nu se însoțește de pneumonii asociate, leziuni satelite perinodulare sau adenopatie hilară sau mediastinală. De regulă NPS este o descoperire radiologică la o persoană asimptomatică. Importanța recunoașterii sale radiologice ține de faptul că NPS este frecvent malign (în special după 40 ani) și că rezecția pulmonară efectuată după o evaluare diagnostică corectă permite o supraviețuire de peste 5 ani, la 30-50% din NPS malign.

*Etiologia NPS* este foarte variată. Din ansamblul leziunilor, nodulul malign primar și nodulul metastatic solitar realizează aproximativ 40% din cazuri, restul de 60% fiind granuloame inflamatorii sau alte leziuni nemaligne. Riscul de malignitate este dependent de vârstă: sub 35 ani, numai 2% din NPS sunt maligni, după 45 ani proporția crește la aproximativ 50%, pentru a ajunge la peste 60 ani la mai mult de 80%. Principalele tipuri etiologice de NPS se găsesc sintetizate în tabelul IX.

NPS poate fi astfel un carcinom bronșic periferic asimptomatic. Diferențierea sa de alte tipuri etiologice este în primul rând radiologică. Aspectul radiologic poate fi modificat prin prezența calcificărilor în nodul, care pot fi difuze, centrale sau lamelare. Prezența acestora, foarte adesea, exclude malignitatea.

*Evaluarea* prin TC detectează mai bine prezența și caracterul calcificărilor, existența de micronoduli perilezionali și afectarea mediastinală. Examenul bronhoscopic este de obicei negativ, iar examenul citologic al sputei

## Etiologia NPS

---

Nodul malign.....	aprox. 40%
carcinom bronșic	
adenom bronșic	
leziune metastatică unică	
Nodul benign.....	aprox. 60%
Granuloame infecțioase (tuberculum, histoplasmoză, coccidioidomicoză etc.)	
Granuloame neinfecțioase (granulom reumatoid, granulomatoză Wegener etc.)	
Tumori benigne (hamartom etc.)	
Diverse (infarct pulmonar, fistulă arterio-venoasă, leziuni de amiloid, pneumonie lipoidă, chist bronhogenic etc.)	

---

poate fi pozitiv numai la aproximativ 50% din cazurile de NPS malign. Un rezultat negativ al sputei nu exclude astfel neoplazia. Precizarea etiologiei unui NPS impune adesea biopsie pulmonară percutană transtoracică – care poate da un diagnostic definitiv la 80% din cazuri, explorări biologice variate (pentru histoplasmoză, tuberculoză, poliartrită reumatoidă etc.), iar uneori toracotomie exploratorie.

De regulă, orice NPS de etiologie neprecizată trebuie rezecat, cu excepția situațiilor în care se dovedește a fi un nodul benign. Criteriile de benignitate sunt: vârsta bolnavului (sub 35 ani posibilitatea de malignitate 1-5%), existența calcificărilor masive sau lamelare în nodul și stabilitatea leziunii (nu a crescut în ultimii 2 ani). Cum NPS se întâlnește mai frecvent la persoane peste 40 ani, de obicei fumători, iar existența unui NB primitiv sau a unei metastaze unice nu pot fi excluse, toracotomia urmată eventual de rezecție pulmonară reprezintă atitudinea cea mai potrivită.

**Carcinomul bronhoalveolar** (numit și carcinomul alveolar) este o formă anatomoclinică specială de tumoră bronhopulmonară, un tip de adenocarcinom, care ia naștere din celulele alveolare de tip II (celule Clara) și se extinde repede în plămân pe cale aerogenă și limfatică. Tumora inițială poate fi uninodulară (focală), dar mai frecvent este difuză-multinodulară, în aceeași regiune pulmonară. Alveolele și bronșiolele terminale sunt umplute de formații papilifere, conținând celule cuboidale sau columnare și care produc cantități mari de mucus. Producerea excesivă de mucus sugerează originea bronșioară a tumorii, dar foarte probabil și celulele alveolare se pot diferenția și deveni capabile de secreție mucoasă.

*Etiologia* acestui tip de tumoră este necunoscută dar asocierea sa cu fumatul este mai rară decât în alte forme de carcinom bronșic. Un carcinom bronhioloalveolar similar histologic se întâlnește la unele animale (oi în Africa de Sud) și boala este probabil de etiologie virală.

*Tabloul clinic* are câteva particularități. Tusea este frecventă și unii bolnavi elimină cantități importante de spută mucoidă (500-800 ml/zi), nejusti-



ficată de istoricul pulmonar al bolnavului. Adesea bolnavii au dispnee progresivă și severă, semn al unei leziuni difuze. Hipoxemia este frecventă, cu restricție ventilatorie și deteriorare rapidă a capacității de difuziune. Examenul fizic evidențiază un sindrom de condensare, mimând pneumonia: matitate, raluri subcrepitante și crepitante multiple, suflu bronșic. Aspectul radiologic este necaracteristic, cu o opacitate relativ omogenă, segmentară sau lobară, adesea considerată de cauză tuberculoasă, bacteriană sau prin pneumonie peri-bronșiectatică.

*Diagnosticul* carcinomului bronhioloalveolar se face pe baza volumului sputei mucoase – nejustificate cantitativ, pe sindromul de condensare fără caractere pneumonice sau atelectatice și pe examenul citologic al sputei, cel mai frecvent pozitiv. Examenul bronhoscopic, pentru recoltarea de material pentru studiu citologic sau mai bine biopsia pulmonară transcutană cu ac fin, precizează diagnosticul la 75-80% din pacienți.

*Prognosticul* carcinomului bronhioloalveolar este similar cu cel al adenocarcinomului. Forma multinodulară, pneumonică, evoluează rapid, cu posibilă metastazare bronhogenă controlaterală și insuficiență respiratorie.

*Tratamentul de elecție* al carcinomului bronhoalveolar este lobectomia pentru boala localizată. Supraviețuirea la 5 ani este de aprox. 60% după rezecția chirurgicală. Tumora nu răspunde la iradiere sau chimioterapie.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Neoplasmul bronșic, prin variatele sale aspecte anatomoradiologice, poate fi confundat cu majoritatea bolilor pulmonare care determină modificări segmentare, infiltrative, rotunde, cavitare, pleurale sau mediastinale. Astfel, problemele diagnosticului diferențial ale NS sunt strâns legate de forma sa anatomoradiologică și se ridică, în special, înainte de efectuarea bronhoscopiei sau excluderea bacteriologică a tuberculozei. Principalele afecțiuni pulmonare care trebuie evocate în diagnosticul diferențial al NB sunt sintetizate în tabelul X.

Majoritatea problemelor pe care le ridică diagnosticul diferențial al NB pot fi rezolvate dacă: 1) datele de istoric și de examen clinic sunt corect cunoscute și evaluate; 2) examenul radiologic este corect, și imaginile radiologice actuale sunt comparate cu filme radiologice toracice anterioare; 3) examenul bronhoscopic și/sau examenul citologic dau rezultate ferme; 4) examenul bacteriologic pentru BK, eventual culturile, exclud tuberculoza, în unele situații clinice incerte. Pe baza acestor date, se poate formula, în majoritatea situațiilor, un diagnostic corect, astfel încât alte metode de investigație (TC, puncție percutană transtoracică în tumoră, mediastinoscopie etc.) au o indicație limitată. Pentru puținele cazuri neelucidate, după investigații complexe, dacă persoana este peste 40 ani și fumătoare, se poate lua decizia de toracotomie exploratorie, intervenție diagnostică de excepție.

TABELUL X

## Diagnosticul diferențial al NB

*Cancerul periferic rotund*

Metastază unică pulmonară

Tuberculoză

Granuloame infecțioase (histoplasmoză, coccidioidomicoză, aspergilom)

Granuloame neinfecțioase

Hamartom

Leziuni diverse (chist hidatic, pneumonie lipoidă, chist bronhogenic, infarct pulmonar rotund etc.)

*Cancerul centrohilar*

Tuberculoza primară a adultului

Boala Hodgkin

Limfom non-Hodgkin

Tumori mediastinale

Sarcoidoză

Adenopatii silicotice

*Cancer cu opacitate segmentară lobară*

Pneumopatie acută (diverse etiologii)

Tuberculoză

Pneumonii cronice

Infarct pulmonar

Atelectazii de diverse cauze

*Cancer cavitătar*

Absces pulmonar

Tuberculoză cavitătară

Chist hidatic pulmonar

*Cancer bronșic cu pleurezie importantă*

Toate tipurile etiologice de pleurezii serofibrinoase, hemoragice sau chiloase

## PREVENIRE

NBP este o boală care în majoritatea cazurilor (aproape 90%) poate fi prevenită prin suprimarea obiceiului de a fuma. Boala la nefumători reprezintă mai puțin de 10% din cazuri. Reducerea factorilor poluanți, profesionali și atmosferici, este de asemenea importantă, dar aceștia au un rol minor, față de rolul major al fumatului în carcinogeneză.

Experiența medicilor din Marea Britanie în perioada 1970 a fost decisivă pentru afirmarea rolului foarte important jucat de suprimarea tutunului în reducerea cu peste 70% a mortalității prin NBP într-o perioadă de 10 ani.

Până în prezent nu există o metodă terapeutică eficientă pentru reducerea sau abandonarea obiceiului de a fuma, în afara voinței fumătorului, astfel încât efortul trebuie îndreptat spre măsuri educative. Reducerea fumatului implică un ansamblu de măsuri, pe care trebuie să le folosească comunitatea și corpul medical: informarea corectă a publicului, educația în școli și în familie, măsuri educative specifice în mass-media, exemplul profesiei medicale etc. În afara măsurilor educative, ample și continue, în special pentru

copii și tineret, dar și pentru adulți, apar necesare un ansamblu de reglementări, care să reducă fumatul în școli, spitale, unități militare, instituții etc.

În multe țări (SUA, Anglia, Olanda, Danemarca etc.) sunt formulate și aplicate programe ample de prevenire a NBP, prin reducerea și suprimarea fumatului. În conținutul acestor programe se regăsesc atât măsurile de informare a publicului asupra relației fumat-cancer, măsurile educaționale la grupe de populație cu risc, cât și reglementările guvernamentale sau prin autoritățile locale, care să protejeze pe nefumători de efectele nefavorabile ale fumatului pasiv.

## TRATAMENT

Tratamentul NBP este descurajant, cu toate progresele ultimelor decenii în depistarea, diagnosticul și stadializarea tumorii. Eforturile făcute în ameliorarea tratamentelor chirurgical, radioterapic și chimioterapic, se reflectă într-o creștere în ultimii 30 de ani cu numai 5% a supraviețuirii la 5 ani (13% în 1996 versus 8% în 1966, date din SUA).

Una din direcțiile de ameliorare a rezultatelor terapeutice, folosind tehnici noi de tratament (laser), ar putea fi reprezentată de *depistarea precoce a tumorii*. Folosirea ca *metode screening de depistare*, a examenului radiologic pulmonar (o dată pe an) și a sputei (de 3-4 ori pe an), la populația cu risc, a demonstrat superioritatea examinărilor radiologice periodice. Într-un stadiu amplu de urmărire (peste 10 000 bărbați), examenul radiologic toracic a detectat mai frecvent decât examenul de spută cancerul bronhopulmonar; mai mult, peste 40% din cazurile descoperite erau în stadiul I de boală și supraviețuire la 5 ani, a fost de 35% pentru toate cazurile depistate. Alte studii ulterioare, efectuate în SUA și Cehoslovacia au confirmat datele inițiale și au demonstrat că *screening-ul* periodic radiologic toracic, la persoanele asimptomatice cu risc înalt pentru cancer pulmonar, se asociază cu avantaje statistice semnificative, în depistarea de stadii precoce ( $T_1$ ) și în supraviețuirea pe termen lung (dublarea sau triplarea proporției de supraviețuire la 5 ani). Populația cu risc înalt pentru NBP o reprezintă fumătorii (peste 20 țigări/zi) peste vârsta de 40 ani, în special bărbați.

În tratamentul NBP se folosesc multiple metode terapeutice, singure sau în asociație: *chirurgia radicală, terapia prin radiații, chimioterapia, terapia suportivă și simptomatică*. Rezecția radicală chirurgicală este singura metodă care poate realiza vindecări pe termen lung (pentru o proporție semnificativă de pacienți), celelalte constituind alternative „de necesitate” sau măsuri complementare după chirurgia radicală. În ultimul timp noile protocoale de chimioterapie verificate prin studii controlate furnizează speranțe pentru rezultate mai bune, chiar pentru formele histologice agresive.

*Alegerea metodei de tratament*, ca și timpul de supraviețuire al bolnavului cu NBP, depind de: 1) stadializarea corectă a tumorii; 2) tipul histologic; 3) condiția clinică și biologică a gazdei (bolnavului). Stadializarea re-

prezintă un element esențial al deciziei terapeutice; de regulă se definesc stadiile clasice ale tumorii, după explorări complexe. Unii autori folosesc trei categorii terapeutice: *tumoră localizată* (stadiile I și II); *tumoră avansată loco-regional* (stadiile III A și III B) și *tumora metastazată* (stadiul IV). NBP localizat este de regulă operabil, tumora avansată locoregional este „marginal operabilă” în anumite condiții sau inoperabilă, iar tumora metastazată este inoperabilă.

Tipul histologic al tumorii, obligator de definit preterapeutic, are importanță esențială în decizia terapeutică. Datorită comportamentului biologic diferit al celor două tipuri histologice de bază și a rezultatelor terapeutice obținute în studii controlate, în prezent tratamentul NBP se diferențiază, aproape fundamental, în: 1) tratamentul neoplasmului bronhopulmonar non-SCC și 2) tratamentul pentru SCC.

### TRATAMENTUL NON-SCC

A. **Tratamentul chirurgical** este tratamentul de elecție, pentru pacienții cu boală locală (tumoră localizată) și care îndeplinesc condiții generale de operabilitate: stadiul I ( $T_1-T_2$ ,  $N_0$ ,  $M_0$ ) și stadiul II ( $T_1-T_2$   $N_1M_0$ ). Unii bolnavi din stadiul III A ( $T_3N_0-1$ ,  $M_0$  sau chiar  $T_1-T_3N_2M_0$ ) pot fi convertiți la operabilitate („marginali operabili”) eventual după chimioterapie neoadjuvantă (administrată înainte de intervenție pentru eradicarea focarelor microscopice și reducerea volumului tumorii). Chimioterapie preoperatorie, după scheme moderne, are o rată de răspuns asupra tumorii de aprox. 50% și poate transforma o tumoră nerezecabilă într-una rezecabilă.

Există mai multe tipuri de intervenții chirurgicale practicate: cea mai folosită pentru stadiile I-II este lobectomia, care realizează rezecția tumorii și a lobului pulmonar afectat, împreună cu ganglionii hilari homolaterali și eventual mediastinali, după efectuarea de multiple examene histologice extemporanee. Se mai pot efectua, în raport cu gradul de extensie a tumorii evaluată și intraoperator: segmentectomie (tumoră periferică mică și rezervă pulmonară redusă) sau/și rezecții limitate costale, de pericard parietal. În stadiile I și II peste 75% din pacienți sunt operați cu lobectomie, aprox. 10% cu segmentectomie și restul cu pneumonectomie. Procentul de bolnavi operabili tinde să crească, în măsura în care mijloacele de diagnostic se ameliorează, sunt utilizate extensiv și se face o stadializare corectă. În urmă cu 10 ani numai aprox. 35% din NBP erau operabile; în prezent peste 45% sunt supuși la toracotomie în unele țări ca SUA. Toracotomia, decisă după explorare și stadializare, nu înseamnă totdeauna și rezecabilitate; numai aprox. 75% sunt tumori rezecabile, restul sunt nerezecabile, extensia tumorii fiind mai mare decât evaluarea preoperatorie.

Decizia de intervenție chirurgicală ia în considerare nu numai stadiul tumorii, dar în egală măsură și starea generală a bolnavului.

*Contraindicațiile intervenției chirurgicale* și semnele de nerezecabilitate ale tumorii sunt multiple și pot fi identificate preoperator; rareori toracoto-

mia se limitează la simpla explorare, după descoperirea intraoperatorie a unei boli extinse. Contraindicațiile chirurgicale sunt sintetizate în tabelul XI.

TABELUL XI

## Contraindicații chirurgicale în NB

## Semne de cancer nerezecabil

- Metastaze la distanță, inclusiv în plămânul controlateral
- Revărsat pleural persistent, cu celule maligne + (sau -)
- Afectare mediastinală (extensie directă sau metastază limfatică)
  - obstrucția venei cave superioare
  - paralizia corzilor vocale prin afectarea nervului recurent
  - compresie sau invazie esofagiană
  - paralizia hemidiafragmului
  - adenopatie mediastinală controlaterală (cu histologie +) sau supraclaviculară - laterocervicală
  - infiltrarea peretelui traheal sau prinderea unei bronșii principale la <2 cm de carină (după unii, leziune rezecabilă)
- Neoplasm cu celule mici (SCC), cu excepția bolnavilor cu  $T_1N_0M_0$  (posibil leziune chirurgicală)

## Stare cardiacă

- Insuficiență cardiacă necontrolată
- Aritmii necontrolate
- Infarct miocardic recent (3-6 luni)

## Rezervă pulmonară mică

- $Pa\ CO_2 \geq 50$  mmHg sau  $Pa\ O_2 \leq 50$  mmHg  
sau
- CV < 40% din valoarea anticipată  
sau
- $FEV_1 \leq 1$  l
- $P_{AP} \geq 35$  mmHg în repaus

Unele probleme privind operabilitatea NBP sunt particulare.

1. *Vârsta* este un factor limitativ pentru rezecția pulmonară și de obicei după 70 de ani riscul chirurgical devine major, chiar dacă tumora este operabilă. Infecția respiratorie, tromboembolismul pulmonar, insuficiența respiratorie și infarctul miocardic sunt cauze frecvente de deces postoperator la vârstnic.

2. *NBP cu celule mici (SCC)* este în general considerat un neoplasm fără indicație operatorie, având în vedere invazia vasculară rapidă și metastazarea hematogenă. Totuși un neoplasm bronșic  $T_1N_0M_0$  cu celule mici poate fi rezecat, efectuându-se obligator chimioterapie complementară. De multe ori tipul histologic SCC al unei tumori limitate (localizate) este descoperit intraoperator, astfel încât rezecția pulmonară nu poate fi evitată.

3. *Cancerul pulmonar apical (Pancoast-Tobias)* este considerat de unii autori ca un cancer chirurgical, dacă invazia peretelui toracic nu este prea extinsă. Uneori tumora este rezecabilă, împreună cu peretele toracic învecinat, după iradiere.

4. *Nodulul pulmonar solitar* este o leziune care trebuie rezolvată chirurgical, dacă este dovedit a fi un cancer periferic sau există o mare suspiciune de cancer (fumător, peste 45 ani, date de istoric neconcludente). Rezultatele postoperatorii sunt foarte bune, cu supraviețuire la 5 ani de aprox. 50%.

5. *Revărsatul pleural persistent*, care se reface repede după aspirație, este considerat, de regulă, ca expresie a extensiei pleurale a neoplaziei. Dacă citologia pentru celule maligne este pozitivă, contraindicația operatorie este evidentă. Dacă citologia este repetat negativă și celelalte elemente de rezecabilitate ale tumorii sunt prezente, se poate încerca intervenția chirurgicală, eventual completată cu pleurectomie.

*Rezultatele* în ansamblu ale tratamentului chirurgical sunt mediocre, dar în continuă îmbunătățire, dar el oferă cea mai bună șansă de supraviețuire dintre toate tipurile de tratament. Există mari variații ale acestor rezultate, apreciate prin supraviețuirea la 5 ani; ele sunt dependente de tipul histologic al tumorii, extensia acesteia (stadializare) și eventual de eficiența tratamentului complementar (radioterapie, chimioterapie). În unele unități chirurgicale de vârf, supraviețuirea la 5 ani este pentru stadiul I de aprox. 50% și pentru stadiul II de 30%; rezultatele sunt mai bune pentru carcinomul cu celule scuamoase decât pentru adenocarcinom (aprox. 37%, respectiv 27%).

Pentru NBP în stadiul III A ( $T_3N_0M_0$ ,  $T_3N_1M_0$ ,  $T_{1-3}N_2N_0$ ) chirurgia radicală este încă posibilă (sub unele condiții) – „marginal operabil“, pe când în stadiul III B tumora este inoperabilă. Rezultatele chirurgicale sunt sub-mediocre pentru stadiul III A, mai ales pentru  $N_2$ , și în cazuri selectate supraviețuirea la 5 ani variază între 15% și 30%. Pentru stadiul III A, care urmează a fi operați, chimioterapia neadjuvantă este recomandată de majoritatea oncologilor.

**B. Terapia cu radiații (RT).** Până la apariția chimioterapiei anticanceroase, RT a constituit singura alternativă la chirurgie în tratamentul NBP. În prezent folosirea sa tinde să ocupe locul al 3-lea după chimioterapie.

Terapia cu radiații în NBP poate fi folosită ca singura metodă terapeutică cu *scop curativ* (relativ rar) sau cu *scop paleativ* pentru a reduce intensitatea tulburărilor (în formele diseminate). Ea este indicată adesea, în cadrul unei *terapii combinate* (adjuvante) cu chirurgia sau/și chimioterapia. Iradierea curativă necesită doze mari 5-60 Gy (5 000-6 000 rad.), într-o perioadă relativ lungă (4-6 săptămâni) și pe arii extinse (regiunea tumorii, ganglionii regionali, hil și mediastin). Iradierea paleativă are indicații limitate și în cazuri speciale.

Ca și pentru tratamentul chirurgical sau chimioterapie, stadializarea tumorii reprezintă un element esențial al indicației de RT și al rezultatelor pe termen lung.

**RT curativă** reprezintă alternativa primară la chirurgie la pacienții cu tumoră rezecabilă (stadiul I și II) și care refuză intervenția chirurgicală sau sunt prea vârstnici sau au o comorbiditate medicală semnificativă. Dozele folosite sunt minim 50 Gy, în 20 fracțiuni, timp de 4-6 săptămâni, și sunt dependente de extensia bolii și de volumul care necesită iradierea. Rezultatele

comunicate sunt mediocre: supraviețuirea la 5 ani a fost de 25%-29% pentru stadiul I și de aprox. 15% pentru stadiul II. Mărimea tumorii (sub 5 cm sau peste 5 cm) a fost cel mai important factor predictor al recidivei locoregionale și al supraviețuirii.

Pentru NBP în stadiul III (tumora avansată locoregional) iradierea a fost considerată tradițional ca terapie „standard”. Rezultatele privind numai iradierea, cu scop curativ, în stadiile III A și III B sunt submediocre: media de supraviețuire este sub 1 an și supraviețuirea la 5 ani este între 5% și 8%.

**Radioterapia preoperatorie**, cu 4-6 săptămâni înainte de chirurgie, este o metodă terapeutică în prezent controversată și puțin aplicată. Avantajele teoretice, pentru stadiile III A și III B, ar fi constituite de conversia tumorii la operabilitate, de sterilizarea micrometastazelor ganglionare și implicit de un risc mai mic al diseminării locale și sistemice în timpul intervenției chirurgicale. Dezavantajele acestei metode sunt în principal legate de întârzierea chirurgiei cu minim 4-6 săptămâni și de proporția mai mare de complicații postoperatorii și implicit de mortalitate perioperatorie. Unii autori recomandă RT preoperatorie, în NBP apical (Pancoast-Tobias), condiție care ar ameliora rezecabilitatea și supraviețuirea.

Rezultatele iradierii preoperatorii sunt submediocre și în prezent se înclină spre folosirea chimioterapiei neadjuvante (de inducție), pentru stadiul III A și uneori și III B.

**Iradierea postoperatorie** are indicații limitate și este o metodă înlocuită frecvent cu chimioterapie. Ea se poate efectua la nivelul recidivelor postoperatorii precoce descoperite, la bolnavi la care nu se poate efectua reinervenția sau pe regiunea mediastinală, dacă examenele histologice ganglionare sunt neconcludente. Pentru stadiile I și II de NBP, terapia adjuvantă cu radiații nu a dat rezultate superioare față de grupa de bolnavi neiradiați, în ceea ce privește supraviețuirea și recidiva locoregională. În schimb iradierea postoperatorie (50 Gy) în stadiile III A și III B, reduce semnificativ incidența recidivelor locoregionale, fără să influențeze recurența metastazelor la distanță. Ea este recomandată în prezent numai pentru cazurile N<sub>2</sub> care au putut fi operate radical.

**Complicațiile radioterapiei** sunt numeroase, mai ales în RT cu intenții curative. În timpul terapiei apar: greață, inapetență, vărsături, eventual disfagie, prin esofagită, tuse uscată, persistentă, prin afectarea glandulară bronșică.

Pneumonia de iradiere și fibroza pulmonară consecutivă sunt complicații semitardive, la câteva luni după RT. Ele apar pe aria de iradiere sau la aproape întreg plămânul de partea iradiată. Reacția inițială este de pneumonită, care evoluează spre fibroză. După iradierea plămânului apar congestie vasculară, edem, reducerea producției de surfactant, descumarea celulelor alveolare și apoi formarea de membrane hialine. De asemenea, este posibilă în raport cu doza de radiații, necroza epiteliului bronșioar, endarterita micilor vase intrapulmonare și tromboze microvasculare. În final se produce fibroză pulmonară, cu interesarea structurilor alveolare, a microvasculaturii și a pleurei.

Pneumonia și fibroza de iradiere se pot manifesta prin tuse, subfebrilitate, dispnee, tulburări ventilatorii și modificări radiologice predominant interstițiale. Aceste tulburări pot fi parțial ameliorate prin corticoterapie.

**C. Chimioterapie** a devenit în ultimul deceniu o metodă de tratament de primă importanță, după chirurgie, în tratamentul NBP. Folosirea sa, cu rezultate variabile, se face atât în non-SCC, cât și în SCC și din rațiuni didactice va fi prezentată la subcapitolul de tratament al non-SCC.

*Conceputele chimioterapiei* în NBP au evoluat de la monoterapie, la polichimioterapie (asociație de două sau mai multe tipuri de medicamente cu acțiuni citotoxice distincte) precum și la polichimioterapie adjuvantă (postchirurgicală) și neoadjuvant (înaintea intervenției chirurgicale sau a radioterapiei). Cel mai frecvent chimioterapia în tratamentul NBP este o chimioterapie combinată (cu chirurgia și/sau radioterapia).

*Tipurile de agenți chimioterapici folosiți, schemele de tratament și indicațiile* în raport cu stadializarea NBP sunt de competența oncologului și medicului care aplică chimioterapia. Eficiența chimioterapiei este evaluată în studii clinice controlate și indicațiile și schemele de tratament sunt în schimbare continuă.

Numărul chimioterapicelor dovedite active în NBP a crescut impresionant în ultimii 10 ani. Ele aparțin la clase farmacologice diferite: 1) compuși de platină (cisplatina, carboplatina); 2) inhibitori ai topoizomerazelor I și II (Etoposide, irinotecan, topotecan); 3) alcaloizi toxici ai fusului (Vinblastina, vinorelbina, navelbine, taxol, taxotere); 4) alte clase: mitomycina C, gemcitabine.

*Eficacitatea chimioterapicelor* folosite ca monoterapie pentru stadiile avansate de non-SCC sunt mediocre (reducerea volumului tumorii, prelungirea cu câteva luni a duratei de viață) și rata de răspuns este extrem de diferită (tabelul XII). Eficacitatea trebuie judecată și în raport cu riscul și efectele secundare ale chimioterapiei care sunt însemnate, mai ales la pacienții cu forme avansate de boală, pierdere ponderală și indice de performanță ridicat.

TABELUL XII

## Monoterapia în NBP avansat

Agent chimioterapic	Rata de răspuns (%)
Cisplatina	20
Carboplatina	8-16
Etoposide	5-15
Mitomycina C	25-30
Vinblastina	11-28
Vinorelbin	30
Taxol	21-24
Taxotere	20-30
Irinotecan	32-41
Topotecan	0-15
Gemcitabine	20-25



Exemple de *protocoale de polichimioterapie*, aplicate în non-SCC sunt sintetizate în tabelul XIII.

TABELUL XIII

**Protocoale de polichimioterapie, în non-SCC**

<i>Tip protocol</i>	<i>Medicația</i>	<i>Doza</i>	<i>Calea de administrare</i>	<i>Zilele de administrare</i>
EP	VP16 cisplatina	100 mg/mg 100 mg/mg	perfuzie i.v. p.i.v. 2-4 ore	z 1-3 z 1
PV	vinblastina cisplatina	6 mg/mg 100 mg/mg	în bolus p.i.v. 2-4 ore	z 1, 8, 15 z 1

În majoritatea cazurilor se efectuează 4-6 cicluri de tratament, separate de pauze de minim 21 zile, urmărindu-se toleranța medicamentelor și efectele lor adverse principale (tulburări digestive, mielosupresie, toxicitate renală, neurotoxicitate).

Pentru non-SCC, chimioterapia se folosește în cadrul unor strategii terapeutice ca terapie combinată, cu chirurgia și/sau radioterapia.

– Pentru stadiile I-II, chimioterapia poate fi adjuvantă actului operator, cu 3-4 cicluri (etopozid + cisplatina = EP sau vinblastina + cisplatina = VP). Unele studii semnalează o ameliorare a supraviețuirii la 5 ani, pentru regimurile de chimioterapie cu cisplatine.

– Pentru stadiul III A este recomandată chimioterapia neoadjuvantă, cu 2-3 cicluri EP sau VP, după care se reevaluează rezultatele, pentru a determina o eventuală operabilitate a tumorii. Rezultatele terapiei combinate arată oarecare beneficiu pe durata supraviețuirii și reducerea volumului tumorii.

– Pentru stadiul III B, polichimioterapia poate fi exclusivă sau folosită împreună cu radioterapia, cu rezultate submediocre și neconcordante în studiile clinice controlate.

În formele de CBP avansat locoregional, noile scheme de tratament folosind carboplatina, taxol, gemcitabine, nevelbine, au arătat o rată de răspuns între 30% și 50%, cel mai frecvent răspunsuri parțiale și de excepție răspuns complet. Timpul mediu de supraviețuire a fost însă de numai câteva luni.

– Pentru formele diseminate ale NBP (stadiul IV) în care vindecarea nu este posibilă, locul chimioterapiei în strategia terapeutică este discutabil. O decizie de a folosi chimioterapia trebuie să ia în considerare: indicele de performanță, pierderea în greutate, dorința bolnavului și problemele de etică medicală. La pacienții cu stare generală bună și indice de performanță 0-2, chimioterapia trebuie încercată (maxim 6 cicluri), cu urmărirea apariției unui răspuns obiectiv. Regimurile chimioterapice noi pot ameliora supraviețuirea bolnavului, calitatea vieții dar magnitudinea efectului este mică. Efectele adverse ale chimioterapiei sunt în această etapă, maxime. Dacă însă pacienții au indice de performanță mare (3-4), scădere semnificativă în greutate, este mai înțelept să fie tratați conservator (terapie suportivă, simptomatică).

## TRATAMENTUL SCC

Tratamentul NBP cu tipul histologic SCC este diferit de non-SCC, din cauza agresivității tumorii și metastazării precoce (în special hematogene). După stadializarea inițială, pacienții sunt clasificați ca având: a) *boală limitată* sau *boală extinsă*; b) capacitate generală de a tolera sau nu polichimioterapie sau combinația chimioterapie-radioterapie.

*Rezeecția chirurgicală* reprezintă o modalitate terapeutică de excepție. Pentru boala în stadiul I sau II (fără prinderea ganglionilor mediastinali), se poate tenta intervenția chirurgicală, urmată de chimioterapie adjuvantă. De multe ori diagnosticul de SCC, pentru acești pacienți, este făcut după examinarea histologică a piesei de rezeecție pulmonară.

Majoritatea pacienților cu SCC cu boala limitată beneficiază de *chimioterapie sau chimioterapie plus radioterapie toracică*.

Scopul tratamentului este de a obține o remisiune clinică completă a tumorii, documentată prin explorări seriate, inclusiv CT toracic și bronhoscopie. Protocoalele chimioterapeutice folosite sunt în mare parte similare cu cele aplicate în non-SCC. După maxim 6-8 cicluri de chimioterapie (combinat sau nu cu radioterapie) și urmărire riguroasă a efectelor adverse ale tratamentului, se va determina dacă există o remisiune clinică (completă sau parțială) sau lipsa de răspuns sau progresia tumorii. La pacienții care nu răspund la tratament, se pot încerca alte protocoale de chimioterapie, eventual în combinație cu radioterapia, numai în cadrul unor protocoale clinice aprobate.

Rezultatele globale în tratamentul NBP-SCC sunt submediocre: vindecarea, cu supraviețuire la 5 ani, se poate obține la 15-25% din pacienți pentru „boala limitată” și de numai 1-5% pentru „boala extinsă”. Aproximativ 90-95% din toți pacienții corect tratați au un răspuns parțial (reducerea tumorii) sau complet (de excepție). Media de supraviețuire crește de la 2-4 luni pentru pacienții netratați, la 14-18 luni pentru cei tratați cu „boală limitată” și la 10-12 luni pentru „boala extensivă”. Simptomele corelate cu tumora și starea generală se pot ameliora temporar, cu condiția evitării toxicității chimioterapiei.

Din nefericire, o mare parte a pacienților cu SCC au boală extinsă în momentul diagnosticului și o stare generală sever alterată. Pentru această grupă de bolnavi, ca și pentru non-SCC în stadiile III B și IV, tratamentul suportiv și simptomatic rămâne singura opțiune.

O sinteză a strategiei terapeutice în SCC este consemnată în tabelul XIV.

**D. Tratamentul suportiv și simptomatic.** Întrucât aproape 3/4 din bolnavii cu NBP sunt descoperiți în stadii avansate de boală și nu beneficiază decât de excepție de un tratament cu intenții curative, tratamentul general (suportiv și simptomatic) joacă un rol important. El se adresează în primul rând complicațiilor generale și celor legate de extensia tumorii, precum și condiției psihice a bolnavului.

*Durerile osoase*, inclusiv cele de la nivel vertebral, pot răspunde rapid la iradiere paleativă + chimioterapie.

TABELUL XIV

**Sinteză a strategiei terapeutice în SCC după Minna J.D. (1998) modificat**


---

Boală limitată\* (indice de performanță bun\*\*):

polichimioterapie + RT toracică

Boală extinsă (indice de performanță bun):

polichimioterapie

Răspuns tumoral complet (toate stadiile):

RT cerebrală profilactică

Indice de performanță prost (toate stadiile):

polichimioterapie cu scheme modificate

sau

tratament suportiv și simptomatic

RT paleativă

---

\* De excepție, boală limitată stadiul I ( $T_{1-2} N_0 M_0$ ) și stadiul II ( $T_{1-2} N_1 M_0$ ) se poate încerca intervenția, urmată de chimioterapie adjuvantă

\*\* Indice de performanță: 0 = asimptomatic,

1 = simptomatic, nu are nevoie de stat în pat;

2 = sub 50% din timp necesar la pat;

3 = mai mult de 50% din timp la pat;

4 = la pat permanent.

Indice de performanță bun = 0-2

Indice de performanță prost = 3-4

*Metastazele în sistemul nervos central*, prezente în aprox. 1/3 din NBP, pot fi în raport cu mărimea și localizarea lor, asimptomatice sau simptomatice. Reducerea hipertensiunii intracraniene se poate realiza prin administrarea de dexametasona 8-16 mg i.v. și perfuzie i.v. de manitol 20%. Controlul acut al hipertensiunii intracraniene poate fi urmat de terapie cu radiații.

*Tulburările legate de extensia intratoracică* pot fi ameliorate prin variate combinații cuprinzând: dexametasona (sau metil prednison) ± iradiere paleativă ± chimioterapie. În compresia traheală sau obstrucția unei bronșii principale, reducerea cornajului și a dispneei obstructive se poate obține prin administrarea de prednison (sau dexametasona) plus ciclofosfamidă i.v. Uneori iradierea, cu doze mici, poate da rezultate, dacă se depășește etapa inițială, când terapia printr-un efect congestiv poate agrava obstrucția. *Sindromul de cavă superioară* poate răspunde la iradiere (80%) sau uneori la chimioterapie + prednison.

*Hemoptiziile repetate* sunt greu de stăpânit. Ele exprimă o invazie vasculară, cu evoluție imprevizibilă. Se poate încerca radioterapie în doze mici, care pe lângă efect congestiv, are și acțiune de favorizare a microtrombozelor. Rata de răspuns la iradiere este destul de înaltă (80%).

*Revărsatele pleurale maligne*, în cantitate medie-importantă, care produc dispnee, trebuie evacuate și tratamente prin administrarea de agenți sclerozanți intrapleural, cu scopul de a oblitera spațiul pleural. Se pot administra intrapleural tetraciclină sau tio-tepa, bleomicina sau ciclofosfamidă. *Pericardita neoplazică* cu tamponadă cardiacă trebuie rapid rezolvată, prin evacuarea lichidului (pericardiocenteză) sau eventual crearea unei ferestre pericar-

do-pleurale. Unii autori recomandă iradierea pe întreaga arie cardiacă, cu scopul realizării unei simfize.

În ultimul timp, se încearcă tehnici paliative endoscopice, pentru simptomele de *obstrucție bronșică severă* (tuse, dispnee, pneumopatii secundare obstructive) la pacienții care eventual au fost supuși la alte tipuri de tratament cu rezultate negative (exereză chirurgicală, radioterapie, chimioterapie).

Astfel, obstrucția traheobronșică prin tumoră intraluminală, stenoză sau compresie extrinsecă, poate fi abordată cu laser, crioterapie sau endoproteze. Laserul și/sau crioterapia, realizate pe cale endoscopică, pot recanaliza complet o bronșie parțial obstruată; rezultate mai slabe se obțin în obstrucțiile totale sau compresiile extrinseci. Endoprotezele bronșice pot menține permeabilitatea bronșică în caz de dezobstrucții incomplete.

*Tusea și dispneea* sunt produse de extensia tumorii sau de factori reversibili (pneumonii, bronhospasm). În prima situație se vor administra codeină și tranchilizante. Infecția pulmonară distal de obstrucția bronșică trebuie tratată cu antibiotice ca pentru o pneumonie severă (de ex.: cefalosporine de generația a 2-a – 3-a sau amoxicilina (clavulanat ± aminoglicozide), mucolitice, oxigenoterapie. Pentru bronhospasm se va folosi Miofilin i.v. și/sau dexamethason sau hemisuccinat de hidrocortizon.

*Starea generală și de nutriție* poate fi ameliorată printr-un suport nutrițional parenteral, și de excepție, prin administrarea de doze mici de corticosteroizi (prednison 10-15 mg/zi) pentru o durată de 14-21 zile.

*Durerea* este simptomul cel mai frecvent în NBP avansat și adesea tulburarea majoră a bolnavului. Se pot aplica mijloace variate de reducere a durerii, inclusiv preparate morfince.

Metodele terapeutice folosite de serviciile specializate pentru tratamentul durerii, pot contribui la menținerea unei calități a vieții acceptabile, chiar în stadiile avansate ale tumorii.

*Condiția psihică a bolnavului* trebuie menținută prin înțelegerea și atenția deosebită acordată acestuia de medic și echipa de îngrijire, printr-o conlucrare permanentă medic-bolnav și prin capacitatea medicului de a găsi noi resurse terapeutice la tulburările produse de extensia sau generalizarea tumorii.

## CANCERUL PULMONAR SECUNDAR (metastatic)

Plămânul este sediul principal al metastazării tumorilor extrapulmonare, fenomen explicabil prin imensa rețea capilară și funcția specială de filtru. Metastazele pulmonare reprezintă aproximativ 1/4 din totalul metastazelor tumorilor maligne și aproximativ 5% din totalul tumorilor maligne pulmonare. Toate tipurile histologice de tumori (carcinoame, sarcoame, limfoame) ca și majoritatea tumorilor maligne de organ, produc metastaze pulmonare. Dintre localizările tumorale primare, cele mai frecvente metastazări pulmonare se produc în carcinomul uterin, tumorile renale, osoase, testiculare, melanoa-

mele, tumori mamare, ovariene, digestive. Metastazele pulmonare cele mai frecvente la femei au punct de plecare cancerul mamar și al tubului digestiv, iar la bărbați tumorile urogenitale (prostată, testicul) și digestive.

Clasic, metastazarea pulmonară se produce pe cale hematogenă sau limfatică. Pentru majoritatea tumorilor și în special pentru melanomul malign, sarcomul osos și al părților moi, tumorile trofoblastice, cancerul renal și cel tiroidian, diseminarea se face hematogen, ca urmare a invaziei vaselor mici intratumorale și vehiculării celulelor neoplazice, via vena cavă superioară (pentru neoplasmele cu sediu cap, gât, torace) sau via vena cavă inferioară (pentru tumorile gastrointestinale, genitourinare sau sarcoamele de la extremitățile inferioare), către cordul drept și plămân. Dintre celulele neoplazice ajunse în plămâni, numai o mică parte supraviețuiesc, fenomen care depinde de numărul de celule neoplazice, tipul de tumoră sau mai ales de capacitatea imunitară locală și generală. La nivelul arteriolelor și capilarelor pulmonare celulele neoplazice care au scăpat distrugerii cresc și invadează peretele vascular și structurile din jur, constituindu-se ca o masă, de dimensiuni variate, care invadează parenchimul pulmonar. Alteori metastazarea se face predominant pe cale limfatică – în special în tumorile maligne mamare, ale pancreasului, stomacului și ficatului – fie prin invazia vaselor limfatice centrifug, retrograd, plecându-se de la ganglionii hilomediastinali, fie prin creșterea celulelor tumorale de-a lungul vaselor limfatice intrapulmonare.

Metastazele pulmonare coexistă adesea cu adenopatii mediastinale, metastaze pleurale (însoțite sau nu de revărsat pleural), și la nivelul altor structuri toracale (pericard, miocard, mediastin, cutie toracică).

Sub aspect *anatomic, clinic și radiologic*, cancerul pulmonar metastatic se prezintă sub trei forme: 1) *nodulul solitar pulmonar metastatic*; 2) *metastaze multiple nodulare*; 3) *limfangita carcinomatoasă și carcinoza miliară*.

**1. Nodulul solitar pulmonar metastatic** reprezintă o formă relativ rară de cancer pulmonar secundar, greu de diferențiat de cancerul bronșic primitiv periferic sau de o tumoră benignă pulmonară. De regulă, nodulul solitar este *asimptomatic* și este descoperit printr-un *examen radiologic* efectuat întâmplător. Nu există suficiente criterii radiologice de diferențiere între un nodul pulmonar malign (primitiv sau metastatic) și unul benign (vezi cap. „Cancerul bronșic“). Important este să se precizeze dacă nodulul pulmonar este realmente solitar și că nu există alte leziuni nodulare situate retrocardiac, la nivelul domului diafragmatic etc. rămase neidentificate. În afara examenului radiologic toracic amănunțit, tomografia computerizată (TC) toracică este extrem de utilă. TC poate decela noduli pulmonari cu diametru de 1 mm, pe când tomografia pulmonară convențională, decelează noduli de minim 6 mm.

Dacă sunt prezente antecedentele unei neoplazii, iar tumora primară este vindecată și explorarea amănunțită (inclusiv scintigrafii osoase, hepatice, cerebrale, eventual TC) exclude alte metastazări, atunci metastaza unică se poate rezeca. Dacă antecedentele de neoplazie sunt absente și datele clinice și paraclinice exclud o altă tumoră cu sediu extrapulmonar, este indicată de asemenea toracotomia exploratorie.

În *diagnosticul* nodulului solitar pulmonar metastatic, explorarea bronhoscopică, ca și examenul citologic, nu dau rezultate pozitive și nu reprezintă metode diagnostice de elecție. Uneori, este necesară puncția-biopsie transtoracică în nodul, sub TC, pentru a decide oportunitatea unei atitudini chirurgicale.

**2. Metastazele multiple nodulare pulmonare** sunt expresia unei diseminări hematogene de la o tumoră extratoracică. Tumorile maligne renale, sarcoamele, carcinomul uterin dau cel mai frecvent metastaze multiple macronodulare.

Din punct de vedere *clinic*, acest tip de metastaze poate fi rar asimptomatic, dar mai frecvent bolnavii au dispnee, eventual semne de revărsat pleural (unilateral sau bilateral) sau/și pericardic, adenopatii mediastinale compresive și, evident, semne generale de neoplazie. Rareori tumora primară este necunoscută. Relativ frecvent, examenul obiectiv pulmonar este negativ, în ciuda dispneei de repaus și fatigabilității.

*Diagnosticul* metastazelor multiple nodulare pulmonare se face, în principal, pe baza datelor clinice și radiologice. Metastazele pulmonare apar *radiologic* ca opacități omogene rotunde, multiple, de talie inegală (cu diametru de 1-4 cm), cu contur relativ bine delimitat, situate în ambele câmpuri pulmonare. Macronodulii nu escavează și nu au calcificări la nivelul lor. Pot co-exista, de asemenea pe radiografia toracică: adenopatii mediastinale (unilateral sau bilateral), imagine de revărsat pleural, aspect radiologic de pericardită sau imagini de metastaze osoase.

*Diagnosticul diferențial* al metastazelor macronodulare multiple pulmonare este ușurat de ansamblul datelor clinice; sarcoidoza și limfoamele maligne, care pot produce modificări radiologice asemănătoare, pot fi excluse relativ ușor.

**3. Limfangita carcinomatoasă și carcinoza miliară** reprezintă forma cea mai dramatică a cancerului pulmonar secundar. Apare mai frecvent în cancerul mamar, gastric sau intestinal, pulmonar. Este o formă de neoplazie interstițială infiltrativă, rezultat al extensiei pe cale limfatică, retrogradă, a celulelor tumorale sau a microembolizării masive de celule neoplazice în micile arteriole pulmonare, urmată de migrarea celulelor neoplazice în afara vaselor sanguine și în limfaticile pulmonare.

Limfangita carcinomatoasă este rareori puțin simptomatică. Cel mai frecvent bolnavii au *dispnee severă* cu polipnee, dezvoltă cianoză, tahicardie și semne de insuficiență respiratorie, care nu se corectează prin administrarea de O<sub>2</sub>. Din cauza leziunilor interstițiale carcinomatoase extinse, complianța pulmonară este scăzută și capacitatea de difuziune alterată. *Radiologic* se pot întâlni două aspecte principale: a) imagini reticulonodulare extinse, cu localizare în câmpurile pulmonare medii și inferioare, asociate cu hiluri mai mari, cu contur estompat; b) opacități micronodulare diseminate în ambele câmpuri pulmonare, cu extensie caudo-apicală, asemănătoare cu miliara tuberculoasă.

*Diagnosticul* limfangitei carcinomatoase este ușurat de existența unei tumori primare în antecedentele relativ recente. Trebuie, de asemenea, excluse

edemul pulmonar, predominant interstițial, în cardiopatiile stângi decompensate sau de cauză non-hemodinamică; miliara tuberculoasă; leziunile inflamatorii interstițiale din bolile de colagen, pneumonite interstițiale, toxicitatea O<sub>2</sub> sau prin droguri etc; sarcomul Kaposi în SIDA; alte leziuni micronodulare pulmonare însoțite de insuficiență respiratorie.

**Tratamentul** cancerului pulmonar metastatic este cu puține excepții simptomatic.

În limfangita carcinomatoasă, ameliorarea dispneei poate fi uneori obținută prin administrarea de prednison 60 mg/zi. Chimioterapia are o eficacitate limitată și numai în tumorile dovedite sensibile. În cazuri extreme, se poate încerca iradierea pulmonară, cu doze mici.

O parte a bolnavilor care au un nodul solitar metastatic au indicație de rezecție a metastazei pulmonare. Rezecția este recomandabilă dacă sunt întrunite următoarele condiții: a) starea generală a bolnavului și funcția sa pulmonară permit un tratament chirurgical; b) tumora primară este sub control (rezecată, fără recidivă locală); c) metastaza să fie în mod sigur localizată numai la plămân; d) timpul de dedublare a tumorii să fie relativ prelungit (peste 40-60 zile).

Unele complicații locale ale tumorilor metastatice necesită iradiere paleativă: obstrucția de venă cavă superioară, obstrucția bronșică, hemoptiziile repetate.

Chimioterapia sau hormonoterapia pot fi curative în tumorile trofoblastice (cariocarcinom) sau unele tumori testiculare (non seminoame).

## ALTE TUMORI BRONHOPULMONARE

Arborele traheobronșic și plămânul pot fi sediul unor tumori cu incidență foarte mică, benigne și maligne, cu histologie variată. În raport cu celulele de origine, ele se clasifică în:

a) *Tumori cu origine în celulele APUD*, celule neurale; de ex. tumora carcinoidă bronșică, neurofibromul și neurofibrosarcomul pulmonar, mieloblastomul bronșic, melanomul malign bronșic etc.

b) *Tumori derivate din epiteliul bronșic sau glandele mucoase bronșice*: de ex. tumorile papilomatoase bronșice, cistadenomul bronșic, adenomul glandular bronșic etc.

c) *Tumori cu origine în țesutul conjunctiv pulmonar*, de ex: condromul bronșic, tumorile lipomatoase bronșice sau subpleurale, fibromul și mixomul pulmonar, fibroleiomiomul pulmonar etc.

d) *Tumori pulmonare granulomatoase cronice*, de ex.: granulomul plasmocitar, benign și malign, angiomul sclerozant etc.

e) *Hamartomul pulmonar*

Tot atât de importantă ca structura histologică este și localizarea predominantă a acestor tumori. Astfel, unele au sediu în trahee sau bronșiile mari (papilom, fibrom, mioblastom, polipi etc.), altele pot avea sediu atât în arborele traheobronșic cât și în parenchimul pulmonar (leiomiom, leiomiiosarcom etc.),

în sfârșit altele sunt tumori ale arborelui traheobronșic distal și ale parenchimului pulmonar (hemangiopericitom, hemangiomul sclerozant, pseudotumorile inflamatorii, endometrioza).

În general, tumorile care sunt localizate în arborele traheobronșic tind să fie descoperite mai devreme, din cauza simptomelor și semnelor de stenoză bronșică: *wheezing* (localizat), tuse, atelectazie (eventual intermitentă), pneumonie obstructivă și bronșiectazii localizate. Ele pot fi obiectivate mai ușor, prin examen bronhoscopic în condițiile în care examenul radiologic pulmonar este normal.

Tumorile care au punct de plecare în periferia plămânului, sunt descoperite incidental, la un examen radiologic de rutină; rareori cresc mult, producând dispnee sau fenomene compresive. Examenul radiologic pulmonar reprezintă metoda principală de diagnostic, bronhoscopia fiind negativă, dar confuzia cu neoplasmul bronșic periferic este posibilă, în afara unui examen histologic.

Indiferent de sediul acestor tumori, proximal sau periferic, este obligator examenul biopsic, pentru precizarea caracterului benign sau malign al tumorii. Pentru evaluarea localizării, gradului de extensie și naturii tumorii, se vor folosi metodele de diagnostic din cancerul bronșic primitiv. Majoritatea acestor tumori au indicație chirurgicală și puține tumori endobronșice dovedite benigne pot fi rezolvate pe cale endoscopică.

## CARCINOIDUL BRONȘIC

Carcinoidul bronșic este o *tumără localizată predominant în bronșiile proximale*, cu structură histologică specială, care determină, cel mai frecvent, un sindrom de obstrucție bronșică și manifestări de sindrom carcinoid. El este principalul component histologic, al adenoamelor bronșice, care mai cuprind carcinomul adenoid cistic și tumora bronșică mucoepidermoidă. Adenoamele bronșice sunt tumori rare, între 1 și 5% din toate neoplasmalele primare ale plămânului.

Tumora carcinoidă se prezintă ca o masă bronșică polipoidă, cu baza pedunculată sau largă, situată în bronșiile principale, lobare, segmentare sau subsegmentare în 90% din cazuri. Tumora este intens vascularizată, ceea ce explică hemoptiziile frecvente, ca și riscul de sângerare la biopsia bronhoscopică. Baza tumorii se extinde în peretele bronșic și invadează, deseori, structurile extrabronșice. Microscopic, tumora carcinoidă tipică conține celule mici, argentafile, care formează cordoane sau tubuli. Ele iau naștere din celulele Kulchitzky, care aparțin sistemului APUD.

Atât carcinoidul bronșic, cât și carcinomul bronșic, cu celule mici („oat cell”) se consideră a avea punct de plecare similar, în celulele Kulchitzky. La examenul cu microscopul electronic, în celulele din carcinoidul bronșic, se găsesc granule neurosecretorii conținând 5-hidroxitriptamină (serotonină). Celule ale acestui sistem enterocromafin, dau naștere și la tumori carcinoide



ale tractului gastrointestinal și chiar la tumori localizate în mediastinul anterior.

Tumora carcinoidă bronșică tipică este relativ benignă, dar există și tumori carcinoide atipice histologic, care evoluează ca neoplazii agresive.

**Tabloul clinic** al carcinoidului bronșic este puțin caracteristic în etapele inițiale. Tusea intermitentă, hemoptiziile repetitive și obstrucția bronșică sunt manifestările cele mai importante. Obstrucția bronșică poate fi de diverse grade, producând *wheezing*, atelectazie intermitentă, pneumonie distală și, în final, bronșiectazii localizate, cu supurație bronșică – dacă obstrucția este de lungă durată. De obicei, istoricul bolii se întinde pe luni sau chiar ani și diagnosticul rămâne neprecizat, sau cu etichete variabile, în absența unei investigații bronhoscopice.

Când tumora carcinoidă bronșică produce un sindrom carcinoid, apar manifestări clinice sugestive: accese prelungite de roșeață (flush), cu edem facial, anxietate și tremurături, transpirații, *wheezing*, greață și vărsături, diaree explozivă, febră, tahicardie și hipertensiune. Durata și intensitatea atacurilor sunt variabile – ore sau zile –, ele pot fi parțial prevenite prin administrarea zilnică de 15-40 mg prednison sau pot fi provocate de administrarea de histamină, dopamină, norepinefrină sau de perfuzia de calciu. Eliberarea din tumoră de serotonină, histamină și catecolamine, joacă rol în producerea sindromului, care este rezultatul efectelor combinate a mai multor mediatori.

**Diagnosticul** tumorii carcinoide bronșice este în primul rând *bronhoscopic*. Tumora trebuie suspectată în caz de hemoptizii repetitive, sindrom de obstrucție bronșică prelungit sau de supurație bronșică localizată. Examenul *radiologic* poate fi negativ sau poate arăta imagini sugerând un neoplasm bronșic proximal cu atelectazie limitată. În caz de evoluție malignă, aspectele de extensie toracică și extratoracică a carcinoidului, nu se deosebesc de cele ale neoplasmului bronșic. *Biopsia endoscopică* a tumorii poate da sângerări severe și unii bronhoscopiști o evită. Dacă este prezent sindromul carcinoid clinic, se pot cerceta *serotonina serică* sau principalul său metabolit urinar *acidul 5-hidroxiindol-acetic*. O eliminare urinară mai mare de 25 mg/zilnic de acid 5-hidroxiindol acetic este diagnostică pentru carcinoid.

**Tratamentul** carcinoidului bronșic este în majoritatea cazurilor chirurgical. Lobectomia, cu evidarea ganglionilor regionali, constituie cea mai frecventă intervenție chirurgicală. Ca pentru orice tumoră malignă bronho-pulmonară, evaluarea preoperatorie este obligatorie, pentru a evita rezolvări chirurgicale în condițiile unor metastaze incomplet explorate. Rareori se pot efectua rezecții bronșice conservative, în caz de tumoră endobronșică strict localizată, fără afectarea parenchimului pulmonar distal. Carcinoidul bronșic este relativ rezistent la iradiere, iar polichimioterapia are rezultate mai mult negative.

Supraviețuirea bolnavilor cu carcinoid bronșic arată mari variații, explicabile prin caracterul histologic „tipic” sau atipic al tumorii, ca și prin extensia ganglionară găsită la intervenția chirurgicală. Aproape 1/2 din bolnavi au metastaze în momentul intervenției chirurgicale.

## HAMARTOMUL

Este cea mai frecventă tumoră benignă a plămânului; el evoluează de regulă intrapulmonar, periferic, și foarte rar, în 1-5% din cazuri endobronșic.

Se consideră că hamartomul este rezultatul unei *dezvoltări malformative* a unor elemente normal găsite în țesutul pulmonar. Majoritatea hamartoamelor sunt cartilaginoase, dar conțin în structura lor și epiteliu, țesut fibros, mușchi netezi și grăsime. Calcificări, cu aspect de spicule, se produc în special în acest tip de hamartom. Hamartomul fibroleiomas, derivă probabil din bronșiile mici și bronhiole, de obicei nu are calcificări și se dezvoltă în 1/2 din cazuri și endobronșic.

Hamartomul, mai frecvent după a 5-a – a 6-a decadă de viață, apare ca o tumoră bine delimitată, cu diametru de câțiva centimetri și cu creștere foarte lentă, în luni sau ani. Modificările maligne ale tumorii sunt extrem de rare.

**Tabloul clinic** este șters, majoritatea hamartoamelor descoperindu-se prin examenul radiologic. Tipic, tumora apare radiologic ca o opacitate circulară, cu margini bine definite, conținând spiculi decalcii, vizibili mai bine la tomografie. Rareori, tumora are aspect cistic, datorită necrozei sau unui depozit de grăsime. În rare cazuri de hamartom endobronșic, manifestările clinice sunt similare cu cele din adenomul bronșic, cu obstrucție bronșică și infecție pulmonară distală.

**Diagnosticul** hamartomului se bazează, în principal, pe datele radiologice sau cele furnizate de TC, care arată opacitate pulmonară, cu margini bine definite, eventual cu spiculi de calciu. Având aspect de nodul pulmonar solitar, hamartomul trebuie diferențiat de cancerul bronșic primitiv, metastaza pulmonară unică, tumora carcinoidă, tuberculomul și chistul hidatic. Adesea sunt necesare explorări complexe: bronhoscopie, TC, reacția PPD, examenul de spută pentru BK, fungi, examen citologic pentru eventuale celule maligne. Diagnosticul nu poate fi precizat, de multe ori, decât după toracotomie.

**Tratamentul** hamartomului este chirurgical, de obicei rezecție, fără sacrificarea țesutului pulmonar. Preoperator, bolnavii trebuie evaluați complet și excluse contraindicațiile chirurgicale legate de vârstă, funcție respiratorie sau patologie asociată.

Prognosticul după rezecția chirurgicală este excelent și recurența tumorii este neobișnuită.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BARKLEY J.E. et al. – Bronhoalveolar carcinoma, *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, 2377-2386.  
BECKETT W.S. – Epidemiology and etiology of lung cancer, *Clin. Chest Med.*, 1993, 14, 1-15.  
CIULEANU T.E. – Carcinoamele bronhopulmonare non-small cell: unde ne aflăm? spre ce ne îndreptăm? *Radioterapia & Oncol. Med.*, 1999, 3, 157-169.

- DUBINETT S.M. et al. - Gene therapy for lung cancer, *Hemat. Oncol., Clin. North Am.*, 1998, 12, 569-594.
- GREEN M.R. - Multimodality therapy for solid tumors, *N. Engl. J. Med.*, 1999, 330, 206-207.
- GRINSBERG R.J. et al - Non small cell lung cancer. In „Cancer: Principles and Practice of Oncology“, Ed. De Vita V.T. et al., Lippincott-Raven, 1997.
- IHDE D.C. - Chemotherapy of lung cancer, *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1434-1441.
- KREISMAN H. et al - Small cell lung cancer presenting as a solitary pulmonary nodule, *Chest*, 1992, 101, 225-231.
- MINNA J.D. - The molecular biology of lung cancer pathogenesis, *Chest*, 1993, 103, 449-456.
- MINNA J.D. - Neoplasms of the lung. In: Harrison's Principles of Internal Medicine Ed. FAUCI AS et al., 14-th edition, Mc Grow-Hill, 1998.
- MOUNTAIN C.E. - Revisions in the international system for staging lung cancer, *Chest*, 1997, 121, 1 710-1 717.
- PIGNON J.P. et al - A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer, *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1 618-1 624.
- PIROZYNSKI M. - Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral primary lung cancer, *Chest*, 1996, 102, 372-364.
- SAMET J.M. - The epidemiology of lung cancer, *Chest*, 1993, 103, 20S-29S.
- SCOGGIN C.H. - Pulmonary Neoplasms. In „Cecil Textbook of Medicine“ Ed. by Wyngaarden J.B. et al, 19-th edition, Saunders Comp., 1992.
- STRAUSS G.M. et al - Use of tumor markers in lung cancer, *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 1994, 8, 507-532.



## CAPITOLUL XVII

# PLEUREZIILE NETUBERCULOASE

Prof. Dr. L. GHERASIM, Dr. ANA-MARIA VLĂDĂREANU

Metode de diagnostic în revărsatele pleurale .....	479	Pleureziile neoplazice .....	488
Etiologie .....	483	Pleurezii în boli de colagen .....	491
Tipuri etiologice de pleurezii netuberculare .....	484	Pleurezii de cauză subdiafragmatică .....	493
Pleurezia parapneumonică .....	484	Pleurezii cu etiologie rară .....	495
Pleurezia din tromboembolismul pulmonar .....	487	Tipuri speciale de revărsate pleurale .....	497
		Tumori pleurei .....	500
		Bibliografie selectivă .....	502

## METODE DE DIAGNOSTIC ÎN REVĂRSATELE PLEURALE

Revărsatele pleurale sunt foarte variate ca etiologie și prezentare clinică. Ele se întâlnesc în boli generale – afectând diverse aparate și organe – și în boli ale aparatului respirator (pleurale și/sau pulmonare). Clasic, revărsatele pleurale se împart în transsudate și exsudate. Un transsudat se constituie când sunt modificați factorii sistemici care influențează formarea și absorbția lichidului pleural. La formarea unui transsudat pot contribui: 1) hipertensiunea venoasă sistemică; 2) hipertensiunea venoasă pulmonară; 3) afectarea drenajului limfatic pleural; 4) reducerea presiunii osmotice a plasmei. În exsudatele pleurale, există totdeauna un proces patologic pleural, urmare a unei boli locale sau generale și creșterea permeabilității capilare pentru proteine sau acumularea de lichid prin obstrucție limfatică. Clasic, un lichid pleural este clasificat ca exsudat dacă nivelul de proteine este mai mare de 3 g/dl sau greutatea sa specifică depășește 1016, dar folosirea numai a acestor criterii clasifică greșit aproximativ 10% din revărsate.

În prezent se folosesc criterii mai riguroase pentru definirea unui revărsat pleural ca exsudat: 1) LDH  $\geq 200$  UI sau mai mare de  $2/3$  față de limita superioară normală a LDH seric; 2) rap. LDH pleural / LDH seric  $\geq 0,6$ ; 3) rap. proteine pleurale / proteine serice  $\geq 0,5$ . Dacă lichidul nu îndeplinește nici unul din criterii, trebuie considerat transsudat, iar dacă îndeplinește unul

sau mai multe criterii, exsudat. În practică, se folosește ca metodă rapidă reacția Rivalta pentru separarea exsudatelor de transsudate, dar metoda comportă un grad de aproximație.

Separarea revărsatelor pleurale în transsudate sau exsudate reprezintă o etapă inițială de evaluare. Dacă revărsatul este transsudat de obicei nu sunt necesare alte proceduri diagnostice specifice; pe de altă parte, dacă revărsatul se dovedește un exsudat sunt necesare, în raport cu datele clinice, examene variate ale lichidului pleural și adesea biopsie pleurală sau alte proceduri diagnostice (pleuroscopie, tomografie computerizată, bronhoscopie etc.).

**Examenul lichidului pleural** comportă un examen macroscopic și numeroase teste de diagnostic (tabelul I).

TABELUL I

#### Teste de diagnostic pentru exsudatele pleurale

##### Teste comune:

- Proteinele totale
- LDH
- Glucosa
- Amilaze
- pH
- Citologie
- Colorație gram
- Culturi (pentru bacterii, micobacterii, fungi)

##### Teste speciale, la indicații clinice:

- Complement ( $C_3$ ,  $C_4$ ,  $CH_3T_0$ )
- Anticorpi antinucleari
- Celule LE
- Factori reumatoizi
- Imunoelectroforeză
- Lipide

*Examenul macroscopic* al lichidului pleural obținut prin toracocenteză este esențial pentru stabilirea cauzei unui exsudat pleural. Este important să se noteze culoarea, turbiditatea, vâscozitatea și eventual mirosul lichidului pleural. Majoritatea exsudatelor au un aspect gălbui, citrin, sunt clare și produc spumă – când cantitatea de proteine este mare. Aspectul rozat sau roșu-brun al lichidului sugerează prezența sângelui; în pleureziile hemoragice, chiar după centrifugare, supernatantul are culoare rozată sau brună. Un lichid pleural turbid sau opalescent este datorit unui număr mare de celule sau unei concentrații lipidice crescute. Centrifugarea unui astfel de lichid nu modifică supernatantul în cazul unui exsudat cu concentrație lipidică ridicată. Empiemele pleurale produc un lichid vâscos, tulbure; în caz de infecție cu anaerobi sau cu *b. coli*, lichidul are un miros specific.

*Proteinele și lacticodehidrogenaza.* Măsurarea proteinelor dintr-un exsudat și a LDH, sunt explorări puțin folositoare în diagnosticul etiologic al pleureziilor. De regulă, toate exsudatele conțin cantități crescute atât de proteine, cât și de LDH. Totuși, majoritatea lichidelor pleurale cu o cantitate de proteine

de peste 6 g/dl sunt de cauză tuberculoasă sau parapneumonică. Nivele mari de LDH, dar cu o cantitate moderată de proteine se întâlnesc în pleureziile neoplazice. De asemenea LDH crește semnificativ în revărsatele pleurale, chiar transsudate, dacă s-a produs o hemoliză.

*Glucosa în lichidul pleural* are concentrație aproximativ egală cu cea din ser. Se consideră că glicopleuria este scăzută când valoarea sa este  $\leq 60$  mg/dl sau rap. glucoză pleurală / glucoză serică  $\leq 0,5$ .

Există 4 categorii de exsudate pleurale în care glicopleuria este scăzută:

a) Pleurezia parapneumonică, în care concentrația de glucoză este scăzută datorită creșterii metabolizării glucozei de către bacterii și leucocite, proces care depășește rata transportului de glucoză în spațiul pleural. Cu cât nivelul de glucoză este mai mic, cu atât crește probabilitatea ca exsudatul pleural să fie infectat. Glicopleuria sub 40 mg/dl se întâlnește în empiemul pleural.

b) Pleurezia din poliartrita reumatoidă are nivele de glicopleurie foarte scăzută, fenomen explicat printr-un bloc selectiv al transferului de glucoză din sânge în lichidul pleural.

c) Pleurezia tuberculoasă are inconstant scăzut nivelul glucozei în exsudatul pleural.

d) Pleureziile neoplazice au nivele de glucoză pleurală sub 60 mg/dl în 15% din cazuri, datorită metabolismului celulelor maligne. În cazul revărsatelor pleurale maligne cu glucoză scăzută, probabilitatea citologiei pozitive este maximă.

*Amilaza pleurală* este semnificativ crescută în 3 boli: pancreatită sau pseudochisturi pancreatice, pleurezie neoplazică și ruptură esofagiană. Nivelele amilazei pleurale sunt de 5-10 ori mai mari decât nivelele serice în pleurezia de origine pancreatică. În pleurezia neoplazică creșterea amilazei pleurale se întâlnește numai la 10% din cazuri, realizând nivele moderate. Amilaza pleurală poate fi crescută în caz de pleurezie prin fisură – ruptură esofagiană. În acest caz amilaza este de origine salivară; diferențierea de amilaza pancreatică se face prin studiul izoenzimelor.

pH-ul pleural este adesea necesar de cercetat; valori sub 7,30 se găsesc întotdeauna în exsudate, în special în empiem, pleureziile maligne, tuberculoase, lupice și reumatoide. În caz de ruptură esofagiană cu pleurezie, pH-ul pleural este în jur de 6,00, iar în bolile de collagen sub 7,0. Un pH  $< 7,10$  în revărsatele parapneumonice indică necesitatea drenajului pleural.

**Examenul citologic** poate fi esențial pentru diagnosticul etiologic al pleureziilor.

*Eritrocitele* în lichidul pleural, cu valori mai mari de  $10\,000/\text{mm}^3$  se întâlnesc de obicei în exsudate, dar peste 15% din transsudate au un aspect rozat. Revărsatele pleurale franc hemoragice au un număr de eritrocite peste  $100\,000/\text{mm}^3$ ; astfel de valori sugerează pleurezia neoplazică, postembolică sau traumatism. Cu aceste excepții, numărul de eritrocite în lichidul pleural nu are valoare deosebită pentru diagnosticul etiologic.

*Numărul de leucocite* este sub  $1\,000/\text{mm}^3$  în transsudate, dar valori peste  $10\,000/\text{mm}^3$  se găsesc în pleureziile parapneumonice, postembolice, neoplazice, tuberculoase sau din bolile de collagen.

Examinarea frotiurilor colorate, efectuate după centrifugarea lichidului pleural, poate aduce informații hotărâtoare referitoare la etiologia pleureziilor. În lichidul pleural se pot găsi mai multe tipuri de celule, fiecare având semnificație diferită: celule mezoteliale și macrofage, limfocite, plasmocite, polinucleare, eozinofile și celule maligne.

*Celulele mezoteliale* sunt celule normale, din structura pleurei, pe când macrofagele provin în parte din monocitele circulante, iar altele din celulele mezoteliale. Celulele mezoteliale se întâlnesc în special în transsudatele vechi: ele se pot confunda cu celule maligne. Mezoteliile sunt absente în pleurezia tuberculoasă și în revărsatele parapneumonice complicate.

O proporție de *limfocite* mai mare de 50% în lichidul pleural sugerează diagnosticul de pleurezie tuberculoasă sau malignă, dar alte tipuri etiologice de pleurezii pot avea limfocitoză semnificativă pleurală (pleurezia virală, pleurezia cardiacă). Rareori se pot găsi *plasmocite* într-un exsudat pleural: prezența lor numeroasă se întâlnește în mielomul multiplu, dar o plasmocitoză pleurală peste 50% se poate găsi în pleureziile tuberculoase, neoplazice și postembolice.

*Leucocitele polinucleare* sunt celule componente ale răspunsului inflamator acut pleural. Ele predomină în lichidul pleural din pleureziile asociate cu pneumonie, pancreatită, embolism pulmonar și, precoce, în pleurezia tuberculoasă. În unele revărsate pleurale cu aspect opalin polinuclearele se găsesc în proporție mare și sunt parțial degenerate, sugerând debutul unui empiem pleural.

*Eozinofilele* într-o proporție mai mare de 10%, definesc o pleurezie cu eozinofile. Ea se poate însoți sau nu de o eozinofilie sanguină. Eozinofilia pleurală se întâlnește în pleureziile hemoragice (neoplasm, infarct pulmonar), parazitare sau în boli fungice, precum și în cele virale sau parapneumonice, pe cale de vindecare. Prezența eozinofilelor în lichidul pleural a fost semnalată de asemenea în vasculitele sistemice (periarterita nodoasă), în reacțiile pleurale produse de medicamente (nitrofurantoin, amiodarone), în unele exusate pleurale, dar nu în tuberculoza pleurală.

*Celule maligne* se întâlnesc la peste 60% din pleureziile neoplazice. Cercetarea celulelor maligne trebuie efectuată după centrifugarea lichidului pleural anticoagulat și eventual refrigerat, pentru a preveni deteriorarea structurilor celulare. Ele trebuie corect diferențiate de celulele mezoteliale modificate de inflamație.

Lichidul pleural poate fi studiat din punct de vedere *microbiologic* prin colorații specifice (Gram, Ziehl-Nielsen) sau culturi. În empieme pleurale se pot pune în evidență bacterii, intra- sau extracelular. Detectarea b.Koch în pleurezia serofibrinoasă tuberculoasă este foarte rară. În condiții clinice speciale se pot face culturi din lichidul pleural pentru bacterii aerobe sau anaerobe, micobacterii și fungi.

**Teste speciale în lichidul pleural.** În pleureziile suspectate a fi produse prin boli de collagen se pot face investigații specifice. Lichidul pleural din pleurezia lupică poate conține celule LE; complementul din lichidul pleural



este mult scăzut în pleurezia din LES și poliartrita reumatoidă; factorul reumatoid (FR) se găsește în titru mare în pleurezia din poliartrită, dar poate fi crescut și în pleureziile parapneumonice și neoplazice. Într-un context clinic corespunzător un titru de FR mai mare de 1:360 întărește diagnosticul de pleurezie reumatoidă, în timp ce un FR negativ exclude acest diagnostic.

Uneori lichidul pleural este opalescent; dacă supernatantul rămâne turbid după centrifugare, atunci revărsatul trebuie considerat chilos sau chiliform. Revărsatele chiloase conțin chilomicroni, nivele mari de trigliceride (peste 110 mg/dl) și nivele scăzute de colesterol. Ele se întâlnesc în obstrucții sau rupturi ale canalului toracic. Un revărsat pleural chiliform (pleurezie de colesterol) este de asemenea lăptos, dar în lichidul pleural se găsesc nivele crescute de colesterol și trigliceride normale.

**Biopsia pleurală** prin puncție transtoracică a devenit o metodă esențială în diagnosticul etiologic al pleureziilor. Ea se efectuează cu ace speciale (Cope, Abrams etc.) și permite recoltarea de mici fragmente de pleură parietală, care sunt supuse examenului histologic și eventual efectuării de culturi pentru b. Koch. De regulă biopsia pleurală se efectuează în deplină securitate, în prezența unei cantități semnificative de lichid pleural; în absența acestuia, există un risc important de leziune pulmonară și pneumotorax.

Indicațiile speciale ale biopsiei pleurale sunt pleureziile suspectate a fi tuberculoase sau neoplazice. Metoda nu aduce informații suplimentare și specifice în pleureziile parapneumonice, postembolice, pancreatice sau din bolile de collagen.

În revărsatele pleurale suspectate a fi neoplazice, biopsia pleurală poate formula un diagnostic corect în 40-60% din cazuri, dar ea poate fi pozitivă atunci când citologia este negativă. Combinarea examenului citologic al lichidului pleural cu examenul histologic biopsic, crește probabilitatea de diagnostic pozitiv la aproape 90% din revărsatele pleurale maligne. În pleurezia tuberculoasă, biopsia pleurală poate aduce un diagnostic definitiv, prin evidențierea foliculilor tuberculoși în pleură și eventual prin culturi pozitive pentru b. Koch, în 60-80% din cazuri.

Biopsia pleurală reprezintă adesea o metodă indispensabilă pentru diagnosticul etiologic al pleureziilor, atunci când datele clinice și examenele speciale ale lichidului pleural (citologic, biochimic, bacteriologic etc.) nu aduc argumente esențiale.

## ETIOLOGIE

Pleureziile sunt afecțiuni caracterizate prin dezvoltarea unui exsudat pleural în cantitate variată, liber sau închisat, în cavitatea pleurală. Ele se împart clasic în pleurezii tuberculoase și pleurezii netuberculoase, fiecare din ele ridicând probleme diagnostice, evolutive și terapeutice deosebite.

În pleureziile netuberculoase procesul patologic care duce la constituirea exsudatului pleural poate fi urmarea unei afectări concomitente pulmonare și

pleurale, unui proces strict pleural sau unei boli multisistemice sau generale. Indiferent de etiologie, exsudatul pleural rezultă din creșterea permeabilității pleurei – prin inflamație, infecție, infarctizare, neoplazie sau prin obstrucție limfatică.

Etiologia pleureziilor netuberculoase este extrem de variată (tabelul II); cele mai frecvente sunt pleureziile neoplazice, parapneumonice și cele din tromboembolismul pulmonar (TEP). Celelalte tipuri etiologice sunt mai rare, precizarea diagnosticului etiologic necesitând examen clinic, radiologic, explorări biologice diverse, examenul complex al lichidului pleural și frecvent biopsie pleurală.

TABELUL II

### Clasificarea etiologică a pleureziilor

Cauze infecțioase
Infecții bacteriene
Tuberculoză
Infecții virale (gripa, adenovirusuri, mononucleoza infecțioasă, hepatita virală etc.),
Mycoplasme, Rickettsii
Infecții fungice (aspergiloza, histoplasmoza, criptococoza etc.)
Infecții parazitare (Echinococcus, Entamoeba histolitica etc.)
Pleurezii neoplazice
Embolism pulmonar
Pleurezii în boli collagen-vasculare (LES, artrita reumatoidă, limfadenopatie imunoblastică, granulomatoza Wegener, sindrom Sjögren)
Sindrom postcardiotomie
Pleurezii de cauză subdiafragmatică
Pancreatită, perforație esofagiană, supurație subdiafragmatică, după chirurgie abdominală, scleroterapia varicelor esofagiene, transplant hepatic
Alte cauze de revărsate pleurale exsudative
Uremie
Sarcoidoză*
Reacție la medicamente (nitrofurantoin, bromcriptina, procarbazona, amiodarone)
Postiradiere
Revărsat benign azbestozic
Pneumotorax spontan
Chilotorax
Febra mediteraneană familială
Sindrom Meig's*

\* Revărsatele pleurale datorită TEP, sarcoidozei, sindromului Meig's și mixedemului, pot fi transsudate sau exsudate.

## TIPURI ETIOLOGICE DE PLEUREZII NETUBERCULARE

### PLEUREZIA PARAPNEUMONICĂ

Pleureziile parapneumonice grupează exsudatele pleurale, cu aspect citrin sau opalin, abacteriene, care apar în diverse tipuri etiologice de pneumopatii acute. Ele pot însoți, în afara clasicele pneumonii, abcesul pulmonar, bronșiectaziile – cu sau fără pneumonie peribronșiectatică – și uneori atelectazia din

neoplasmul bronșic. Exsudatul pleural este abacterian, spre deosebire de empiemul pulmonar, în care exsudatul este purulent și sunt prezenți germeni microbieni intra- sau extracelulari. Trecerea de la o pleurezie parapneumonică, abacteriană spre empiem pleural (pleurezie purulentă) este posibilă.

Numeroase tipuri etiologice de pneumopatii acute se pot însoți de pleurezii parapneumonice. Cele mai numeroase sunt pneumoniile bacteriene cu pneumococ, dar și cele produse de streptococi piogeni, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Pseudomonas* pot da revărsate pleurale abacteriene sau pleurezii purulente. Infecțiile virale, fungice, parazitare, micoplasmele și richettsiile (tabelul II) care se însoțesc de determinări pulmonare, pot fi de asemenea la originea unor exsudate pleurale în cantitate variată.

Prototipul pleureziei parapneumonice îl reprezintă pleurezia din pneumonია pneumococică.

**Patogeneză.** Producerea unei reacții inflamatorii pleurale fibrinoase sau exsudative, adiacentă condensării pneumonice, este comună. După aspirarea microorganismelor în alveolele subpleurale, neutrofilele migrează și aderă la endoteliul adiacent. Eliberarea de metaboliți de oxigen, constituenți de granule sau de fosfolipaze membranare, de către neutrofilele activate, produce injurie endotelială a vaselor subpleurale și pleurale și creșterea permeabilității capilare. Ca rezultat crește lichidul extravascular, gradientul interstițiu-pleură și rata acumulării de lichid în spațiu pleural (când este depășită capacitatea absorbtivă a limfaticelor pleurale).

Procesul patologic se poate opri în stadiu de pleurezie constituită, abacteriană, exsudatul resorbindu-se ulterior, odată cu vindecarea procesului parenchimatous. Dacă tratamentul antibiotic este necorespunzător, agresivitatea germenului este deosebită sau capacitatea de apărare a gazdei deprimată, poate urma o etapă fibrinopurulentă, în care bacteriile invadează spațiul pleural, constituindu-se un empiem pleural.

**Tablou clinic.** Constituirea unei pleurezii parapneumonice se face, de obicei, după câteva zile de la instalarea pneumoniei; ea poate fi sugerată de subfebrilitate sau persistența febrei, durere pleurală, tuse seacă. Examenul clinic obiectiv este caracteristic, identificând prezența concomitentă a sindromului de condensare și a unui sindrom lichidian pleural, în cantitate variată, cu matitate, diminuarea sau abolirea transmiterii vibrațiilor vocale și suflu pleuretic sau tubopleuretic. Sindromul lichidian poate fi însă pe primul plan, manifestările clinice ale pneumopatiei acute fiind necaracteristice.

**Diagnostic.** Pleurezia parapneumonică este ușor detectată, prin examenul fizic și/sau examenul radiologic toracic. Revărsatul pleural poate fi în cantitate mică sau medie, cel mai adesea liber în cavitatea pleurală; condensarea pneumonică este adesea mascată de opacitatea lichidiană, poate fi evidentă numai prin examenul radiologic în decubit sau chiar poate să nu se vizualizeze.

Lichidul pleural obținut prin toracocenteză este un exsudat fibrinos, citrin sau opalin. Citologia arată o predominanță de polinucleare neutrofile, rare limfocite, iar în perioada de regresie și eozinofile. Culturile din lichidul pleural rămân sterile. Exsudatul parapneumonic abacterian are  $\text{pH} > 7,30$ ,

glucoza  $>60$  mg/dl și LDH  $<1000$  ui/l. Un număr de leucocite peste  $20\,000/\text{mm}^3$  sau polinucleare în masă, degenerate, în asociație cu pH-ul lichidului pleural sub 7,10, glicopleurie sub 40 mg/dl și LDH  $>1000$  ui/l sunt indiciatori de exsudat parapneumonic complicat (evoluție spre pleurezie purulentă, microbiană).

**Evoluția** pleureziei parapneumonice este de obicei favorabilă, vindecându-se, fără sechele pleurale, odată cu pneumonia. Uneori se poate constitui o pleurezie închistată, de obicei trenantă sau un empiem pleural. În cazul evoluției prelungite a pleureziei, este necesară repetarea toracentezei și examenului citologic al lichidului pleural, pentru surprinderea unei eventuale evoluții spre empiem.

**Tratamentul** pleureziei parapneumonice se face cu antibiotice de elecție, corespunzătoare tipului etiologic al pneumoniei. Pot fi necesare de asemenea: antitusive (codeină), analgezice, medicație antiinflamatoare (aspirină, indometacin, diclofenac) și eventual evacuarea lichidului, în caz de evoluție prelungită sau tendință la închistare.

Necesitatea unui drenaj pleural se stabilește mai puțin pe cale clinică, ci mai mult pe rezultatele analizelor lichidului pleural. Drenajul sub toracostomie se instituie în caz de revărsat parapneumonic complicat sau de empiem franc (tabelul III).

TABELUL III

**Indicații pentru toracostomie în revărsatele parapneumonice**  
(după Connors A.F., 1994)

Revărsat parapneumonic complicat (toracostomie obligatorie)
- Puroi pleural
- Germeni prezenți pe frotiu sau în cultura din lichidul pleural
- pH lichid pleural $< 7,0$
- glicopleurie $< 40$ mg/dl
Revărsat parapneumonic posibil complicat (toracotomia probabilă, după toracenteze repetate)
- pH lichid pleural între 7,0 și 7,2
- LDH în lichidul pleural $> 1000$ ui/l

**Pneumoniile virale, cu *Mycoplasma* sau *rickettsii* (*Coxiella burnetii*),** pot produce pleurezii minime. Infecția cu virus gripal, virus sincițial respirator, adenovirus, virus citomegalic, virusuri hepatice, pot produce la 5-10% din cazuri exsudate pleurale mici. În infecția cu virus Coxsachie, pleurezia se poate asocia și cu pericardită. Frecvent, semnele pneumopatiei virale – clinice sau radiologice – pot să nu fie evidente, din cauza caracterului interstițial al leziunii, dimensiunilor mici ale condensării sau mascării prin revărsatul pleural.

Lichidul pleural este exsudat, cu predominanță de limfocite sau celule mononucleare. Evoluția exsudatului pleural este scurtă, sub 7-10 zile, cu vindecare fără sechele pleurale, după tratamentul pneumopatiei virale. Medicația antiinflamatorie nesteroidiană accelerează regresia exsudatului ca și a leziunilor parenchimatoase.

Diagnosticul de pleurezie virală sau cu *Mycoplasma* trebuie să fie un diagnostic de excepție, după eliminarea altor etiologii și după studii virusologice sau serologice concludente. Diagnosticul sigur se face prin cultura microorganismului din spută sau lichidul pleural (ceea ce se poate realiza foarte rar) sau prin demonstrarea creșterii, de cel puțin 4 ori, a titrului anticorpilor specifiți în sânge sau în lichidul pleural. Dacă pleurezia este medie sau importantă sau persistentă, chiar dacă sunt prezente semnele infecției virale, trebuie căutate alte etiologii pentru exsudatul pleural.

### PLEUREZIA DIN TEP

Pleurezia din TEP sau pleurezia postembolică, este o cauză relativ frecventă, și puțin recunoscută, de revărsat pleural.

Pleurita fibrinoasă sau pleurezia francă, cu lichid serohemoragic, hemoragic sau serocitrin, apare în contextul unui TEP mediu și constituirea unor infarcte pulmonare (IP) tipice sau unei atelectazii congestive, dispuse subpleural. Ischemia și necroza ischemică produse de obstrucția vasculară pulmonară și eliberarea de mediatorii inflamației din trombii bogați în plachete, explică apariția revărsatului pleural. Emboliile pulmonare masive, de obicei, nu se însoțesc de revărsat pleural, cu excepția situațiilor unor infarcte pulmonare concomitente.

**Tabloul clinic** poate fi tipic sau necaracteristic. În forma sa tipică se regăsesc: a) semne de tromboză venoasă profundă la membrele inferioare, rar cu alte localizări; b) manifestări sugestive de infarct pulmonar, cu junghi toracic debutat brusc; subfebrilitate, hemoptizie și imagine radiologică pulmonară sugestivă; c) pleurezie mică sau medie, cu lichid serohemoragic sau serocitrin și evoluție regresivă, în 1-2 săptămâni.

Multe revărsate pleurale postembolice au puține elemente clinice sugestive. Tromboza venoasă profundă (TVP), punctul de plecare al embolismului, poate să nu fie evidentă clinic și obiectivarea să necesite investigații suplimentare (pletismografia de impedanță, ecografie Doppler, explorare radioizotopică etc.). Frecvent, sunt prezenți numai factori de risc, caracteristici pentru TVP și TEP. În special la cardiaci, lipsesc elementele tipice de infarct pulmonar, dar sindromul lichidian pleural apare într-un context clinic evocator de TEP: accese de dispnee și/sau tahiaritmii atriale neexplicate; hemoptizii mici, repetate, însoțite sau nu de accese de dispnee; insuficiență cardiacă congestivă recentă sau agravarea nemotivată a unei insuficiențe cardiace; subfebră.

Pleurezia din TEP este în majoritatea cazurilor unilaterală, de volum mediu sau mic; ea poate fi bilaterală, în caz de TEP recurent. Se însoțește frecvent de subfebră, durere pleurală, uneori dispnee disproporționată față de volumul revărsatului pleural.

Datele clinice sunt adesea completate de cele radiologice, care pot evidenția aspecte clasice de infarct pulmonar – unic sau multiplu – la aprox. 50% din pacienți. În cazul existenței radiologice, a unui infiltrat pulmonar, sugestiv de IP, revărsatul tinde să fie mai mare și rezoluția mai prelungită. Frecvent

însă, semnele radiologice ale embolismului pulmonar mediu sunt nespecifice sau sunt mascate de prezența sindromului lichidian pleural.

**Diagnosticul** pleureziei postembolice se bazează pe contextul clinic de apariție a revărsatului pleural, pe studiul lichidului pleural și pe obiectivarea – prin explorări paraclinice – a TEP (ex. radiologic, scintigrafie pulmonară etc.) sau eventual, a trombozei venoase profunde.

Lichidul pleural este exsudat serohemoragic sau serocitrin, bogat în fibrină. În 25% din cazuri, lichidul pleural poate avea caractere de transsudat. Citoologia poate fi sugestivă sau necaracteristică. Mai frecvent se găsesc în lichidul pleural eritrocite, între câteva mii și câteva sute de mii de  $\text{mm}^3$ ; leucocite, predominant polinucleare neutrofile, dar posibil și multe limfocite în caz de evoluție mai prelungită; eozinofile, dând aspect de pleurezie cu eozinofile.

Pleurezia din TEP trebuie deosebită de revărsatele pleurale care apar în cadrul evoluției insuficienței cardiace congestive; ele însoțesc insuficiența cardiacă biventriculară, sunt transsudate, au sediu predilect de partea dreaptă și urmează evoluția insuficienței cardiace.

**Evoluția** pleureziei din TEP este bună, cu regresia sau dispariția revărsatului pleural în 7-14 zile. Revărsatul pleural care progresează sub terapie corectă, trebuie evaluat pentru embolism recurent, infarct infectat, hemotorax secundar tratamentului cu anticoagulante sau pentru un diagnostic alternativ. Când pleurezia apare într-un context de insuficiență cardiacă congestivă sau de TEP recurent, revărsatul pleural poate avea evoluție prelungită, cu posibila constituire a unei pahipleurite consecutive.

**Tratamentul** pleureziei postembolice este similar cu cel al TEP. Se va administra medicație anticoagulantă – inițial cu heparină, apoi cu antivitamine K – minimum 3 luni, în raport cu evoluția bolii tromboembolice și persistența factorilor de risc trombogeni. Dacă revărsatul pleural crește sub tratament anticoagulant corect, trebuie luat în considerare hipocoagularea terapeutică și constituirea unui hemotorax sau recidiva emboliei pulmonare. De regulă nu este necesar tratament antibiotic, cu excepția situațiilor când se bănuiește un tromboembolism septic.

## PLEUREZIILE NEOPLAZICE

Revărsatele pleurale de origine neoplazică (tumorală) sunt frecvente la adult și vârstnic și ridică deseori probleme spinoase de diagnostic și de atitudine terapeutică. Ele pot fi prima manifestare a unei neoplazii, semnalează incurabilitatea și adesea reprezintă primul semn al unei boli recidivate.

**Etiologia** cea mai frecventă este reprezentată de neoplasmul bronșic, neoplasme de sân și limfoame. În cancerul bronhopulmonar extins pleurezia serohemoragică este prezentă la aproximativ 1/2 din bolnavi. Ea apare fie datorită extensiei directe la pleură a tumorii, fie prin blocaj limfatic tumoral, la nivelul limfaticelor pleurale, viscereale sau parietale, sau la nivelul ganglionilor mediastinali. Peste 1/2 din bolnavii cu neoplasm de sân diseminat, dezvoltă revăr-

sat pleural malign, unilateral sau bilateral, de obicei în asociație cu o limfangită carcinomatoasă pulmonară. Uneori, pleurezia neoplazică în neoplasmul de sân apare la câțiva ani de la tumora inițială, tratată și considerată eradicată. Limfoamele maligne și leucemiile, cu afectarea ganglionilor hilari și mediastinali, uneori și cu determinări pulmonare, produc pleurezii, unilaterale sau bilaterale, prin invazia directă a pleurei sau prin obstrucție limfatică. Și alte tumori, cu extensie pleuropulmonară pot determina pleurezii neoplazice ca: neoplasmul de ovar, stomac, pancreas, rinichi, prostată, unele sarcoame. La 5-10% din revărsatele pleurale maligne, tumora primară rămâne neidentificată.

Nu toate revărsatele pleurale la bolnavii cu o neoplazie precizată traduc o extensie a acesteia, la pleură sau la ganglionii mediastinali. Pentru aceste revărsate pleurale, unii autori folosesc termenul de revărsate paramaligne. În caz de atelectazie lobară, prin tumoră bronșică sau compresie ganglionară, presiunea pleurală negativă facilitează acumularea de lichid pleural. La fel atelectazia poate fi sediul unei pneumonii, cu revărsat pleural parapneumonic consecutiv. Obstrucția venoasă la nivelul venei cave superioare și creșterea presiunii venoase la nivelul pleurei, hipoproteinemia datorită malnutriției sau altor factori asociați, pot fi responsabili de apariția unor revărsate pleurale la bolnavii neoplazici. Uneori revărsatele pleurale sunt urmarea tratamentului neoplaziei; terapia cu radiații efectuată la nivelul mediastinului poate fi urmată de reducerea marcată a drenajului limfatic la acest nivel și revărsat pleural consecutiv. Chimioterapia cu metotrexat și ciclofosfamidă, poate produce pleurezie mică, iatrogenă.

**Tabloul clinic** este polimorf și este dependent de gradul de extensie toracică sau sistemică, a tumorii, de volumul revărsatului pleural și de manifestările specifice ale neoplaziei.

Majoritatea bolnavilor cu revărsat pleural prin cancer bronșic au în principal manifestări clinice dependente de tumora primară și nu de pleurezie. Existența pleureziei poate fi sugerată de agravarea dispneei, de apariția unei dureri persistente, de tip pleural sau parietal, precum și de agravarea tusei. Sindromul lichidian, de obicei unilateral, cu volum mediu inițial, are tendința de a crește rapid și de a se reface tot rapid după toracocenteza evacuatoare. Pleurezia se poate asocia cu o pericardită lichidiană, uneori cu tamponadă cardiacă. La peste 1/3 din bolnavi, se întâlnesc semne de extensie extratoracică a neoplasmului bronșic (ganglionară, hepatică, osoasă etc.).

Pleureziile din metastazele pleuropulmonare ale altor tumori maligne întrunesc, mai totdeauna, caracteristicile generale ale pleureziilor maligne: lichid serohemoragic, refacere rapidă a exsudatului, masivitatea revărsatului pleural, afebrilitate, uneori sediu bilateral. Sindromul lichidian pleural poate fi manifestarea principală a neoplaziei sau poate fi găsit, în cantitate medie, la examenul clinic general al unui neoplasm extins.

Boala Hodgkin ca și limfoamele nonhodgkiniene produc pleurezie, unilaterală sau bilaterală, asociată cu pericardită și adenopatie mediastinală. Rareori determinările pleurale apar ca o manifestare inițială sau izolată; în majoritatea cazurilor sunt prezente unul sau mai multe elemente clinice sau

de laborator sugestive: febră, adenopatie regională, splenomegalie, hepatomegalie, modificări hematologice etc.

**Diagnosticul** pleureziilor maligne se bazează pe contextul clinic, datele radiologice pulmonare, examenul lichidului pleural și biopsia pleurală. Pot fi necesare de asemenea alte explorări, pentru obiectivarea tumorii și evaluarea extensiei sale toracice sau extratoracice. Diagnosticul este sigur când se găsesc celule maligne în lichidul pleural sau în țesutul pleural obținut prin biopsie.

Revărsatele maligne sunt exsudate, dar numai 80% au un raport proteine pleurale/proteine serice  $\geq 0,50$ . Lichidul pleural este, mai frecvent, hemoragic sau serohemoragic și mai rar serocitrin sau cu aspect chilos. Un revărsat hemoragic sugerează invadarea tumorală a pleurei, revărsatul seros poate rezulta din obstrucție limfatică sau atelectazie cu leziune endobronșică. LDH pleural este crescut și uneori glicopleuria este sub 60 mg/dl. Examenul citologic relevă un număr de eritrocite variabil, între câteva mii și peste 100 000 mm<sup>3</sup> și leucocite între 1 000-10 000 mm<sup>3</sup>. Celule cu aspect neoplazic pot fi descoperite, în raport cu numărul specimenelor examinate și experiența citologistului, la 60-80% din cazuri. Biopsia pleurală crește posibilitatea de diagnostic pozitiv la 80-90%. În cazul limfoamelor sau al leucemiilor cu determinări pleurale, în lichidul pleural se pot găsi celule Sternberg-Reed, celule limfoide cu aspect malign sau celule leucemice.

**Evoluția** pleureziilor neoplazice este gravă, cu refacerea rapidă a revărsatului pleural după toracocenteză și cu fenomene de restricție respiratorie progresivă. În majoritatea cazurilor, extensia pericardică, mediastinală, pulmonară sau extratoracică a neoplaziei reprezintă factorul principal al evoluției.

**Tratamentul** unei pleurezii neoplazice poate fi urgent, în cazul insuficienței respiratorii produse de un revărsat masiv. *Evacuarea a 1 000-1 200 ml lichid pleural* prin toracocenteză poate aduce o ameliorare spectaculoasă, dacă revărsatul pleural este cauza reală a insuficienței respiratorii. Toracenteza se poate repeta în zilele următoare. La mai puțin de 10% din bolnavi, refacerea revărsatului pleural se face foarte lent. La majoritatea cazurilor, însă, ritmul de refacere a pleureziei este rapid, obligând la căutarea altor soluții: chimioterapie pe cale generală, iradiere, pleurodesis (realizarea unei simfize pleurale visceroparietală).

*Chimioterapia sistemică*, cu diverse scheme de tratament, poate fi eficientă în pleureziile neoplazice din tumorile chimiosensibile (limfom, carcinom de ovar sau mamar). Rezultatele sunt mai bune, când tumora primară este puțin extinsă și nu în stadiile tardive, când se instalează rezistența la chimioterapie.

*Iradierea*, în special pe regiunea mediastinală, poate da rezultate în pleureziile din limfoame sau din tumorile care afectează mediastinul, precum și în chilo-toraxul produs prin infiltrarea tumorală a canalului toracic.

Revărsatele pleurale maligne care nu răspund la polichimioterapie și se refac rapid după toracocenteze repetate, trebuie tratate prin *drenaj pleural* (cu toracotomie și inserție de tub de drenaj) urmat de *instilarea intrapleurală de agenți sclerozanți* pentru realizarea unei simfize pleurale iatrogene (pleurode-



sis). Se poate încerca această metodă extremă la bolnavii care întrunesc următoarele condiții:

- dispneea bolnavului este produsă de revărsatul pleural și nu de limfangită sau metastazele nodulare pulmonare;
- revărsatul pleural are citologie pozitivă și nu există mase mediastinale ganglionare la TC sau tomografia convențională;
- speranța de viață a bolnavului este mai mare de câteva luni.

*Administrarea intrapleurală de agenți sclerozanți trebuie efectuată numai după evacuarea cât mai completă a lichidului și când s-a obținut apoziția suprafețelor pleurale. Se pot administra intrapleural: tetraciclină (500-1000 mg), thio-tepa (15-30 mg), fluorouracil (750-1000 mg), bleomicină (15-30 unități).*

Rezultatele drenajului pleural și instilării de agenți iritanți sclerozanți sunt medii și sunt uneori grevate de complicații: închistarea revărsatului pleural, pneumotorax, febră prin medicamente sau complicații pulmonare, empiem pleural.

Prezența unui revărsat pleural la un bolnav cu neoplasm bronșic nu exclude posibilitatea unei intervenții chirurgicale, cu rezecția tumorii primare, deoarece nu toate revărsatele pleurale sunt rezultatul afectării neoplazice a pleurei și mediastinului. Dacă citologia este repetat negativă și sunt îndeplinite criteriile bronhoscopice și radiologice de rezecabilitate a tumorii, atunci se poate încerca o toracotomie exploratorie, urmată de rezecția tumorii.

## PLEUREZII ÎN BOLI DE COLAGEN

Dintre bolile de collagen, lupusul eritematos sistemic (LES), poliartrita reumatoidă (PR) și scleroza sistemică progresivă pot produce mai frecvent afectări inflamatorii pleurale, de tipul pleuritei fibrinoase sau pleureziei exsudative.

În LES afectarea pleurală este foarte frecventă și se întâlnește la 50%-83% din cazuri la necropsie. Rareori prima manifestare a LES este o pleurezie; cel mai frecvent însă revărsatul pleural apare în evoluția unui LES corect diagnosticat. Pleurezia poate apărea de asemenea în LES indus prin medicamente.

Modificările histopatologice în pleură sunt nespecifice și constau în infiltrare cu limfocite, celule mononucleare, plasmocite, împreună cu grade variate de fibroză.

*Tablou clinic.* Exsudatul pleural în cadrul bolii lupice este de obicei mic sau mediu și unilateral; el poate fi însă bilateral. Afectarea pleurală este sugerată de durere pleurală, febră și tuse. Examenul obiectiv identifică frecături pleurale și semnele unui sindrom lichidian mediu sau mic. Pleurezia se poate însoți de semne de pericardită fibrinoasă sau exsudativă sau de manifestări pulmonare, produse prin vasculită, leziuni infiltrative pulmonare sau infecție pulmonară. Mai rar, revărsatul pleural este puțin simptomatic și este descoperit la examenul de rutină, clinic sau radiologic, efectuat la un bolnav cu LES.

*Diagnosticul* de pleurezie lupică se face pe datele clinico-biologice (însușirea criteriilor de LES), pe examenul lichidului pleural și pe exclude-

rea altor tipuri etiologice de pleurezii, dezvoltate la un bolnav cu lupus. Se vor căuta criterii de LES, pentru pleureziile evoluând la persoane tinere, fără evidența tuberculozei, eventual asociind: artropatii, poliadenopatie, splenomegalie, pericardită, glomerulonefrită, anemie, pancitopenie.

Lichidul pleural este exsudat, serocitrin, uneori serohemoragic sau turbid. Citologia este aproape nespecifică, cu 5000-15000 elemente/mm<sup>3</sup>, predominant cu polinucleare în faza acută și cu limfocite – mezotelii în cazul evoluției prelungite a exsudatului. În lichidul pleural mai mulți markeri biologici ajută la precizarea diagnosticului: celule lupice (până la 85% din cazuri), scăderea complementului și a componentelor sale C3 și C4 (la aprox. 80% din cazuri), complexe imune crescute, nivel de glucoză normal ( $\geq 60$  mg/dl). Prezența de anticorpi antinucleari în lichidul pleural este nedagnostică.

Pleurezia lupică trebuie diferențiată de pleurezia reumatoidă (tabelul IV), de pleureziile parapneumonice sau tuberculoase, apărând la un bolnav cu LES, precum și de transsudatul pleural la un bolnav cu LES și glomerulonefrită și/sau insuficiență cardiacă.

TABELUL IV

Elemente comparative în lichidul pleural, în LES și artrita reumatoidă (AR)

Test	LES	AR
pH	> 7,2	<= 7,2
Glucoza	normal	< 30 mg/dl
LDH	< 700 ui/l	> 700 ui/l
FR	neg. sau slab pozitiv	intens pozitiv
Ragocite	Absente	Prezente
Celule lupice	Prezente	Absente
C4	Moderat scăzut	Moderat scăzut

LDH = lactico dehidrogenaza; FR = factori reumatoizi

*Evoluția* pleureziei lupice este favorabilă, cu dispariția exsudatului pleural în câteva săptămâni. Sechelele pleurale sunt limitate.

*Tratamentul* este cel comun al bolii lupice. Dacă manifestarea pleurală este pe primul plan, se va începe cu aspirină (4-6 g/zi) sau alte antiinflamatoare nonsteroidiene. Medicația cu corticosteroizi, mai activă, nu are indicații decât în lipsa de răspuns la medicația antiinflamatorie, în caz de exsudat pleural abundent sau în condițiile unui LES cu manifestări generale semnificative sau determinări viscerale, evoluând concomitent cu pleurezia.

**Poliartrita reumatoidă (PR)** se însoțește relativ rar de manifestări clinice pleurale, deși pe studii necropsice determinările pleurale se întâlnesc până la 50% din cazuri. Afectarea pleurală este cea mai frecventă manifestare toracică a PR, deși un revărsat pleural semnificativ este prezent la mai puțin de 5% din pacienți. Pleurezia este mai frecventă la bărbați, deși PR este mai frecventă la femei.

*Tablou clinic.* De regulă, pleurezia apare la un bolnav cu PR activă, seropozitivă, cu evoluție de câțiva ani. Rareori, spre deosebire de LES, pleurezia este prima manifestare a PR.

Revărsatul pleural, de volum mediu, de obicei unilateral, este puțin simptomatic. Apariția pleureziei se poate manifesta însă prin subfebră, tuse și dispnee. La 1/3 din bolnavi coexistă determinări pulmonare reumatoide: fibroză interstițială difuză – cu aspect reticular, reticulomedular sau „în fagure de miere”; leziuni nodulare granulomatoase – care se pot escava; leziuni infiltrative, expresie a unei pneumonite interstițiale. Aproape 1/3 din revărsatele pleurale reumatoide se însoțesc cu alte procese pulmonare. Pleurezia se poate asocia, rar, cu pericardită și cu alte determinări cardiace sau viscerale ale PR.

*Diagnosticul* de pleurezie reumatoidă se formulează când există asocierea de poliartrită, pleurezie cu evoluție prelungită, aspecte caracteristice ale lichidului pleural și elemente de excludere a altor etiologii.

Lichidul pleural în PR este exsudat, serocitrin și posibil și serohemoragic. Revărsatele cronice apar opalescente din cauza concentrației mari de colesterol (pseudochilotorax). Citologia pleurală este puțin caracteristică: numărul celulelor este de 10 000-20 000/mm<sup>3</sup>, predomină polinucleare în faza recentă și limfocite – mezoteliu, în revărsatele cronice. Se pot găsi așa – numitele celule – AR (ragocite), dar valoarea lor diagnostică este mică. Tipic glicopleuria este scăzută (sub 30 mg/dl la 80% din pacienți); nivelele foarte scăzute de glucoză sunt rezultatul unui blocaj selectiv al transportului glucozei în spațiul pleural și probabil, unei utilizări a acesteia de celulele mezoteliale, inflamate și metabolic active. Glicopleuria scăzută se poate întâlni și în mezoteliom, pleurezia tuberculoasă și empiem. Mai pot ajuta la precizarea diagnosticului și alți parametri biologici în lichidul pleural: complementul total și C4 scăzute (la aprox. 40% din pacienți), factorul reumatoid mai mare de 1:320, pH scăzut (acidoza locală), colesterol crescut (în revărsatele pleurale cronice).

Originea reumatoidă a pleureziei poate fi sugerată, de asemenea, de aspectele radiologice de plămân reumatoid, precum și de demonstrarea unor noduli reumatoizi prin pleuroscopie. Biopsia pleurală arată de obicei aspecte inflamatorii nespecifice, cu excepția situației în care se efectuează într-un nodul reumatoid pleural.

*Evoluția* pleureziei reumatoide este prelungită, uneori pe câteva luni, chiar sub tratament corect.

*Tratament.* Administrarea de corticosteroizi, în doze medii, pe cale generală, trebuie încercată totdeauna, deși rezultatele sunt modeste. Corticoterapia poate crește riscul de empiem pleural. Evacuarea lichidului pleural este necesară în caz de revărsat abundent sau în absența răspunsului la tratament.

Repetarea toracentei poate evita pahipleurita și decorticarea pulmonară.

## PLEUREZII DE CAUZĂ SUBDIAFRAGMATICĂ

Reacții pleurale fibrinoase sau revărsate exsudative pot apărea într-o mare varietate de boli subdiafragmatice. Conexiunile limfatice transdiafragmatice și defectele anatomice ale diafragmului explică majoritatea acestor reacții pleurale.

Astfel, pleurezii în cantitate variabilă pot apărea în: **abcesul subfrenic**,

abcesul hepatic sau splenic, supurațiile perirenale, în ruptura esofagiană sau după scleroterapia varicelor esofagiene, după chirurgie abdominală (stomac, căi biliare, splină etc.), rareori post partum, mai frecvent în **pancreatitele acute și cronice**. O parte din pleurezii sunt septice, cu aspect empiem pleural acut; în alte cazuri exsudatul pleural este abacterian, cu aspect serocitrin sau opalin și cu citologie predominant cu polinucleare, ca în pleurezia parapneumonică. Determinarea pleurală poate fi puțin simptomatică, identificându-se numai prin examen clinic minuțios sau examen radiologic; alteori, sindromul lichidian pleural este pe prim plan și afecțiunea subdiafragmatică este descoperită în cursul cercetărilor efectuate pentru stabilirea etiologiei unei pleurezii insolite.

Tratamentul acestor tipuri de pleurezii vizează în primul rând tratamentul specific al afecțiunilor subdiafragmatice (tratament antibiotic, drenaj, rezolvare chirurgicală radicală etc.). Este adesea necesară adăugarea unei medicații antiinflamatorii și evacuarea exsudatului prin toracocenteză. Când evoluția exsudatului este prelungită, în caz de micropurulență, chiar aseptică, sau dacă lichidul pleural are pH sub 7,20 și glucoza sub 60 mg/dl, este indicată pleurotomia și drenajul pleural.

**Pleurezia de origine pancreatică** reprezintă o formă specială de afectare pleurală, datorită patogenzei sale și relativei specificități a testelor de diagnostic.

*Cauza apariției pleureziei* este acțiunea directă a enzimelor de origine pancreatică, în principal a amilazei, dar și a tripsinei, collagenazei, elastazei, asupra seroasei pleurale. Enzimele ajung în pleură direct prin hiatusul esofagian sau pe cale limfatică transdiafragmatică, și produc vasodilație, edem, creșterea permeabilității capilare și formarea consecutivă de exsudat bogat în enzime. Mai pot fi luate în discuție și alte mecanisme: transfer de lichid de ascită via un defect diafragmatic, prezența unei fistule între un pseudochist pancreatic și spațiu pleural, deplasarea de lichid retroperitoneal în mediastin și mediastinită consecutivă.

În pancreatita acută, revărsatul pleural este de obicei mic și localizat de partea stângă; manifestările sale clinice sunt mascate de durerile abdominale. Diagnosticul este confirmat prin puncție pleurală și analiza lichidului, care este exsudat, cu citologie predominant neutrofilică și nivel de amilază mai mare decât amilaza serică.

**Pleurezia din pancreatita cronică** sau pseudochisturi tinde să fie importantă ca volum și să se reacumuleze după toracocenteză. Ea se poate asocia cu pericardită exsudativă. Adesea lipsește istoricul de boală pancreatică (deși majoritatea pacienților sunt alcoolici) și pleurezia apare inițial ca fără etiologie evidentă. În contrast cu pancreatita acută, nivelul amilazei în lichidul pleural este de câteva ori mai mare decât nivelurile serice.

*Diagnosticul* pleureziei pancreatice se bazează pe date clinice și radiologice, pe examenul lichidului pleural și pe obiectivarea afectării pancreatice, cu ajutorul ecografiei sau tomografiei computerizate. Creșterea importantă a

amilazei în lichidul pleural și excluderea amilazei de origine salivară, reprezintă un element diagnostic decisiv. Când valorile amilazei pleurale de origine pancreatică depășesc 10 000 U Somogy/ml se va lua în discuție existența unui pseudochist pancreatic.

*Evoluția pleureziei* este, în general, favorabilă, cu resorbția lichidului în câteva săptămâni odată cu rezolvarea pancreatitei. Persistența revărsatului pleural sugerează un abces pancreatic sau un pseudochist pancreatic. Tratatamentul cu antiemezime, pe cale locală sau generală, nu pare a fi eficace. Se pot utiliza antiinflamatoare nesteroidiene și antibiotice cu spectru larg.

**Scleroterapia varicelor esofagiene și perforația esofagului** (după dilatații, endoscopie sau ruptură spontană) se pot însoți de un exsudat pleural.

Scleroterapia pentru terapia hemoragiilor variceale produce un revărsat pleural în aproape 50% din cazuri. Acesta se poate asocia cu mediastinită, atelectazie sau infiltrate pulmonare. Incidența revărsatului pleural se corelează cu cantitatea de sclerozant injectat; apariția sa este secundară pleuritei mediastinale produse de sclerozant.

Pleurezia este în cantitate mică, se poate localiza în stânga, dreapta sau bilateral, este tranzitorie și nu necesită o terapie specifică.

În *perforația esofagiană*, tipul revărsatului pleural depinde de gradul perforației și de timpul când se evaluează caracterele exsudatului pleural. Precoce, când s-a produs perforația mediastinală, exsudatul pleural este steril, cu amilaza la valori normale, pH normal, iar în citologie predomină polinucleare. Odată ce pleura mediastinală a fost depășită, revărsatul pleural conține valori mari de amilază salivară, pH scade rapid (aprox. 6,00) și lichidul se poate suprainfecta cu anaerobi orali.

## PLEUREZII CU ETIOLOGIE RARĂ

În afara pleureziilor tuberculoase, a celor parapneumonice, neoplazice și postembolice, revărsate pleurale exsudative pot apărea într-o mare varietate de boli.

1. **Reumatismul articular acut (RAA)** determină rar, în special la copii, o pleurezie de volum moderat sau mic, unilaterală sau chiar bilaterală. Aceasta se asociază frecvent cu pericardită, alte semne de cardită sau leziuni de pneumonită, în cadrul unui tablou clinic sever de RAA.

Exsudatul pleural este serocitrin, are o mare cantitate de fibrină și o citologie necaracteristică, cu polinucleare, mezotelii și limfocite.

El trebuie diferențiat de transsudatul pleural care apare în carditele reumatismale severe, prin insuficiență cardiacă. Evoluția pleureziei este favorabilă, cu resorbție rapidă completă, sub tratamentul RAA, de preferință cu corticosteroizi.

2. **Sarcoidoza**, boală granulomatoasă multisistemică produsă, foarte probabil prin mecanism imun, se însoțește la 1%-12% din pacienți de o afectare pleurală. Interesarea pleurală poate fi de tip îngroșare pleurală (pahipleurita), revărsat pleural și pneumotorax spontan.

Revărsatul pleural pare rar la începutul bolii; este mai frecvent în stadiul cronic al său, când sunt prezente leziuni pulmonare extensive. Este de obicei în cantitate mică-moderată și poate fi uni- sau mai rar bilateral. Afectarea pleurală este de tipul unei pleurite granulomatoase necazeificante, însoțită de revărsat pleural, mai frecvent exsudat, dar posibil și transsudat.

Citologia este predominant limfocitară, ca în pleurezia tuberculoasă de care trebuie diferențiată prin teste cutanate (PPD), culturi din lichidul pleural sau biopsie pleurală.

Prezența unui revărsat pleural la un pacient cu sarcoidoză trebuie interpretat cu prudență, întrucât alte cauze decât sarcoidoza (pleurezie parapneumonică, neoplazică, tuberculoasă etc.) sunt, cel mai frecvent, la originea pleureziei.

Tratamentul pleureziei din sarcoidoză se face cu glucocorticoizi, pe cale generală.

**3. Sindromul postinfarct (Dressler) și sindromul postcardiotomie** asociată, la câteva săptămâni după un accident coronarian acut sau o intervenție chirurgicală cardiacă, febră, dureri toracice, pleurezie, pericardită și posibil pneumonită. Pot fi pe primul plan pericardita sau pleurezia. Exsudatul pleural este, de obicei mic, localizat în stânga, dar în 1/3 din cazuri poate fi bilateral. Aspectul lichidului este serocitrin sau serohemoragic și celularitatea sa este necaracteristică, de inflamație acută (polinucleare, limfocite, mezoteli). Evoluția sa este rapid regresivă – ca de altfel și a pericarditei – sub tratament cu aspirină sau cu alte antiinflamatoare nonsteroidiene. În cazurile severe, este necesară corticoterapie de scurtă durată (1-3 săptămâni), dar cu posibil risc de recidivă.

Diagnosticul afecțiunilor semnalate se va formula pe baza elementelor clinico-biologice caracteristice, după excluderea recidivei de infarct miocardic, insuficienței cardiace, tromboembolismului pulmonar și pneumoniei bacteriene.

Patogeneza sindromului postinfarct, ca și a celui postcardiotomie, este considerată imună. Detectarea unor titruri mari de anticorpi antimiocard ar constitui dovada mecanismului imun. Nivelul de anticorpi antimiocard ar fi mai mare în lichidul pleural decât în ser.

**4. Exsudate pleurale acute sau cronice, unilaterale sau bilaterale**, de obicei în cantitate mică, pot apărea în **hipersensibilizarea la medicamente**, ca de exemplu: nitrofurantoin, methysergid, bromcriptină, procarbazină, metotrexat, amiodarone. De asemenea, lupusul indus prin medicamente (hidralazină, procainamidă, difenilhidantoină) poate produce o pleuropericardită tranzitorie.

Reacția pleurală la medicamente se însoțește adesea de modificări pulmonare infiltrative, interstițiale, produse probabil prin mecanism imun. Exsudatul pleural are polinucleare neutrofile, limfocite și multe eozinofile.

Regresia modificărilor pleurale și/sau pulmonare se realizează relativ rapid după suspendarea medicamentului incriminat. Se poate folosi corticoterapie pe cale generală, în cură de scurtă.

**5. Pneumonia de iradiere** se însoțește, uneori, de apariția unui exsudat pleural, de aceeași parte cu pneumonia. Revărsatul pleural este în cantitate mică sau medie, puțin simptomatic. Pe primul plan, de obicei, sunt mani-

festările pneumoniei de iradiere, cu tuse, dispnee, subfebrilitate și modificări radiologice cu aspect infiltrativ sau reticulonodular.

Pleurezia postiradiere apare mai ales după iradierea neoplasmelor de sân, tumorilor pulmonare sau limfoamelor mediastinale; în acest context este foarte important să se diferențieze pleurezia neoplazică de reacția pleurală la iradiere. Examenul citologic al lichidului pleural și biopsia pleurală, alături de datele clinice și radiologice, ajută la clarificarea etiologiei revărsatului pleural.

**6. Uremia.** Aproximativ 3% din bolnavii cu uremie dezvoltă o pleurită fibrinoasă sau pleurezie. Pleurezia poate coexista cu pericardita. Febra, durerea toracică, tusea și dispneea însoțesc frecvent complicația pleurală.

Revărsatul pleural este exsudat, serohemoragic sau franc sanguinolent; este de obicei unilateral și de volum mediu, deși poate fi și important. Ca și pericardita, pleurita și pleurezia sunt regresive prin dializă.

Pleurezia uremică trebuie diferențiată de revărsatul pleural care se găsește regulat la bolnavii cu dializă peritoneală pentru insuficiență renală cronică. Aceasta apare în aprox. 48 ore de la începerea dializei peritoneale și rezultă din transferul rapid de lichid din peritoneu în cavitatea pleurală. Uneori revărsatul pleural este important și devine simptomatic (dispnee). Toracenteza arată un lichid pleural care se aseamănă cu dializatul. Proteinele în lichid sunt < 1 g/dl și concentrația glucozei între 300-400 mg/dl, elemente semnificative pentru diagnostic. Drenajul lichidului din peritoneu asigură și eliminarea revărsatului pleural. Tratamentul eficace, pe termen lung, al revărsatului pleural îl constituie schimbarea spre hemodializă.

Diagnosticul diferențial al pacienților care dezvoltă un revărsat pleural în perioada hemodializei trebuie să ia în discuție, mai frecvent: insuficiența cardiacă, pleurezia parapneumonică, pleurezia tuberculoasă.

**7. Sindromul Meigs** asociază o tumoră ovariană solidă, de obicei benignă, ascită și revărsat pleural. Ascita se produce în aproape 40% din tumorile ovariene, dar numai 3% din acestea se asociază cu revărsat pleural.

Examenul fizic și radiologic obiectivează revărsatul pleural, mai frecvent în dreapta și uneori bilateral, în cantitate medie sau chiar mare. Revărsatul pleural este mai frecvent exsudat, dar poate fi transudat; citologia sa este mixtă, predominant limfocitară și fără celule maligne. Compoziția lichidului pleural și a celui de ascită este similară, sugerând că primul rezultă prin migrare transdiafragmatică.

Singurul tratament eficace, atât al pleureziei, cât și al ascitei în sindromul Meigs, este cura chirurgicală a tumorii.

## TIPURI SPECIALE DE REVĂRSATE PLEURALE

**Pleurezia cu eozinofile** este o entitate citologică și etiologică de revărsat pleural. Ea se definește printr-o proporție de eozinofile în exsudatul pleural de minim 10%.

*Condițiile etiologice* în care apare pleurezia cu eozinofile, cuprind două grupe de afecțiuni: a) boli care asociază revărsat pleural cu eozinofile și eozii-

nofilie sanguină; b) boli cu revărsat pleural cu eozinofile, fără eozinofilie sanguină (tabelul V).

TABELUL V

## Etiologia pleureziilor cu eozinofile

<i>Însoțită de eozinofilie sanguină</i>	<i>Fără eozinofilie sanguină</i>
Sindrom Löffler	TEP
Periartrită nodoasă	Neoplasm bronșic
Chist hidatic pulmonar sau extratoracic	Traumatism toracic
Limfom Hodgkin	Pneumonie bacteriană
	LES
	PR
	Micoze
	Reacție la medicamente

Dintre condițiile etiologice comune ale pleureziei cu eozinofilie lipsește tuberculoza pleurală care, cu totul excepțional, poate determina acest tip de revărsat pleural.

Cauzele apariției eozinofilelor în exsudatul pleural sunt neprecizate. Sunt probabil implicate mecanisme imunologice locale și generale. Proteine străine, ca de exemplu antigenul hidatic, sau complexe imune la nivel pleural, ar stimula acumularea sau producerea locală de eozinofile. Un produs proteic sau glicoproteic din stroma eritrocitelor ar avea un efect similar, explicând astfel eozinofilia pleurală în cadrul unor revărsate pleurale serohemoragice sau hemoragice (traumatism toracic, infarct pulmonar, neoplasm bronșic).

*Diagnosticul* etiologic al pleureziei cu eozinofile comportă, adesea, explorări complexe clinice, biologice, biopsice.

*Tratamentul* nu conține elemente speciale, în afara tratamentului etiologic al revărsatului pleural.

**Pleurezia cu colesterol** este o varietate de revărsat pleural, în care exsudatul are aspect gălbui, pseudochilos și conținut bogat în colesterol, în medie peste 1000 mg%. Acumularea de colesterol în lichidul pleural apare în exsudatele pleurale inflamatorii cronice, în special datorate tuberculozei sau poliartritei reumatoide.

*Tabloul clinic* nu are nimic caracteristic, majoritatea bolnavilor fiind asimptomatici datorită evoluției cronice a revărsatului pleural. Pleurezia este unilaterală, fără semne clinice sau radiologice distincte, în afară de îngroșarea pleurală produsă de inflamația cronică pleurală și de eventuale calcificări.

Lichidul pleural este un exsudat gros, galben, de aspect pseudochilos, cu un număr variabil de leucocite neutrofile și o abundență de cristale de colesterol. Concentrația colesterolului în lichidul pleural variază între 150-4500 mg% și scade după evacuări repetate. Trigliceridele sunt în concentrație joasă, sub 50 mg/dl. Originea colesterolului din exsudatul pleural este probabil din celulele inflamatorii, în special leucocitele degenerate.



*Diagnosticul* pleureziei cu colesterol implică evidențierea concentrației ridicate de colesterol sau prezența cristalelor de colesterol în lichidul pleural, precum și stabilirea etiologiei bolii de bază.

*Tratamentul* optim comportă toracotomie și decorticare pleurală, precum și tratamentul etiologic al bolii de bază. Toracentezele repetate pot reduce concentrația colesterolului din revărsatul pleural, dar nu realizează reexpansiunea plămânului colabat cronic.

**Chilotoraxul** este un revărsat pleural produs prin acumularea de chil (limfă), în cavitatea pleurală, ca urmare a unei afectări a canalului toracic sau a colateralelor sale.

Canalul toracic își are originea în spațiul retroperitoneal, la nivelul cisternei limfatice (reper vertebra L<sub>2</sub>) și el urcă în mediastinul posterior, între aortă și esofag, până la vărsarea în sistemul venos, la joncțiunea între vena jugulară internă stângă și subclavie. Volumul chilului este de 1500-2000 ml pe zi, dar fluxul său crește în cadrul alimentației bogate în grăsimi. Chilul are aspect lăptos, opalescent și conține chilomicroni, trigliceride, fosfolipide și colesterol. Afectări ale canalului toracic, cu sediu variabil, se însoțesc frecvent de chilotorax.

*Etiologia* chilotoraxului este variată și include cauze congenitale, traumatice și obstructive (tabelul VI). Cauzele congenitale sunt extrem de rare, astfel încât principalele etiologii rămân chilotoraxul traumatic (aprox. 30%) și cel netraumatic (aprox. 70%). Chilotoraxul medical este realizat în aprox. 50% din cazuri de limfoame maligne, iar restul de cancere metastatice; în 15% din cazuri chilotoraxul rămâne idiopatic.

În afecțiunile medicale, chilotoraxul se realizează printr-o combinație de obstrucție, fisură sau perforare a canalului toracic sau colateralelor sale importante.

*Tabloul clinic* este diferit în chilotoraxul traumatic sau netraumatic.

TABELUL VI

#### Etiologia chilotoraxului

##### *Chilotorax congenital*

- Absența sau atrezie canal toracic
- Traumatism al canalului toracic la naștere

##### *Chilotorax traumatic*

- Traumatisme toracice închise, asociate cu hiperextensia coloanei toracice sau fracturi vertebrale
- Plăgi penetrante la gât și torace
- Chirurgia esofagului
- Chirurgie cardiovasculară cu mobilizarea arcului aortic sau arterei subclavii stângi

##### *Chilotorax obstructiv (de cauză medicală)*

- Limfoame mediastinale
- Metastaze ganglionare mediastinale (în special neoplasm bronșic)
- Boli granulomatoase mediastinale (tuberculoză, histoplasmoză) – Limfadenopatii de cauză diversă
- Tromboză de venă subclavie stângă
- Ciroză hepatică
- Insuficiență cardiacă congestivă severă
- Idiopatic (probabil traumatism minor prin tuse sau vărsătură).

În cadrul chilotoraxului obstructiv-netraumatic, acumularea de lichid pleural se face progresiv și dispneea, în raport cu volumul revărsatului, poate constitui singura manifestare clinică a afecțiunii. Chilotoraxul traumatic se instalează după o perioadă de latență de zile sau săptămâni, adesea cu dureri toracice, subfebră și dispnee.

Afectarea canalului toracic deasupra vertebrei T<sub>5</sub> produce de obicei un chilotorax drept, pe când leziunile sub acest nivel duc la constituirea unui revărsat stâng. Chilotoraxul poate fi însă și bilateral, atât prin cauze traumatice, cât și obstructive. Volumul revărsatului pleural în chilotorax este important și toracenteza evacuatoare nu reduce ritmul reformării lichidului. După toracenteze repetate, independent de boala de bază, apar slăbire, denutriție și limfopenie, prin pierderea unor mari cantități de proteine, grăsimi, vitamine liposolubile și electroliți, conținute în revărsatul chilos.

*Diagnosticul* chilotoraxului se face prin toracenteză, care pune în evidență un lichid lăptos, gros, alcalin și fără miros. Prin aspectul lichidului, chilotoraxul se poate confunda cu un empiem cronic sau cu un revărsat pleural cu colesterol. Empiemul poate fi exclus prin centrifugarea lichidului și examinarea supernatantului, care rămâne clar în empiem (turbiditatea este datorită resturilor celulare). Revărsatul pleural din chilotorax este exsudat, are un conținut de proteine peste 3 g%, citologie cu predominanța limfocitelor, glucoză pleurală similară cu cea serică și pH > 7,40; concentrația în grăsimi este ridicată (între 400 mg și 5 000 mg/dl). Grăsimile din revărsatul chilos sunt chilomicroni, trigliceride (peste 110 mg/dl), cantități mici de colesterol și fosfolipide.

Atât pentru chilotoraxul nontraumatic, cât și în cel traumatic, diagnosticul trebuie completat cu stabilirea etiologiei sale și dacă este necesar cu sediul afectării canalului toracic.

*Tratamentul* chilotoraxului nontraumatic necesită în primul rând stabilirea cauzei sale. În cazul unui limfom sau unei neoplazii, se va efectua iradierea mediastinului sau polichimioterapie sistemică cu rezultate favorabile la mai mult de jumătate din cazuri. Toracentezele se vor face numai de necesitate, eventual asociate cu administrarea de tetraciclină intrapleural, pentru a obține o simfiză pleurală.

În chilotoraxul traumatic, se încearcă inițial un tratament conservator de câteva săptămâni, în speranța închiderii spontane a fistulei limfatice. Este indicat în această perioadă: repaus la pat, dietă săracă în grăsimi sau alimentație parenterală (pentru a reduce fluxul canalului toracic), toracenteze mici, de necesitate, eventual drenaj pleural. Dacă după perioada de tratament conservator, ritmul de refacere a chilotoraxului nu se reduce în mod semnificativ, este indicată toracotomia cu ligatura canalului toracic, după precizarea limfografică a locului rupturii acestuia.

## TUMORILE PLEUREI

Cele mai frecvente tumori pleurale sunt cele *metastatice*; tumorile *primare* sunt rare și frecvent sunt confundate cu cele ale plămânului.

**Tumorile primare ale pleurei** își au originea în mezoteliul pleurei parietale sau viscerale și sunt clasic împărțite în mezoteliom fibros localizat și mezoteliom malign difuz. Forma localizată are structură – cel mai frecvent – de fibrom și foarte rar de fibrosarcom. Forma difuză, totdeauna malignă, are structură histologică relativ variată.

**Mezoteliomul fibros localizat** este o tumoră localizată, bine încapsulată, de mărime variată, atașată de pleura parietală sau viscerală. Structura sa histologică este predominant fibroasă, acelulară, cu mase de collagen, dar în aceeași formațiune se pot găsi zone cu marcată celularitate și necroză.

Mezoteliomul localizat este de obicei asimptomatic, descoperindu-se cu ocazia unui examen radiologic pulmonar întâmplător; uneori bolnavii au simptome nespecifice ca tuse, durere pleurală sau chiar dispnee, dacă tumora este voluminoasă. Revărsatul pleural, exsudat, apare foarte rar la aprox. 10% din cazuri. Bolnavii pot dezvolta osteoartropatie hipertrofică sau numai hipocratism digital, situații care conduc la un diagnostic eronat de carcinom bronșic. Unii bolnavi pot avea hipoglicemie, considerată ca un sindrom paraneoplazic. Examenul radiologic identifică o opacitate densă, bine delimitată, ovoidă, situată lateral sau la nivelul unei fisuri pleurale. Diagnosticul se precizează cu ocazia unei toracotomii exploratorii, efectuată pentru o tumoră toracică localizată.

Rezecția chirurgicală a tumorii este aproape totdeauna posibilă, ea este urmată de dispariția manifestărilor de osteoartropatie hipertrofică. Recidiva tumorii impune reluarea examenului histologic, dar și mezoteliomul benign, fibros, poate recidiva.

**Mezoteliomul malign difuz** este forma cea mai frecventă de tumoră pleurală primară.

Din punct de vedere etiologic se acceptă că apariția mezoteliomului malign pleural este legată de expunerea profesională la asbest. Relația expunerea la asbest – dezvoltarea tumorii este lungă, între 20-40 ani, ceea ce face ca relația patogenetică să rămână ignorată.

Mezoteliomul difuz se dezvoltă ca o tumoră malignă: ea crește, invadează spațiul pleural și antrenează formarea unui revărsat pleural, frecvent hemoragic. Creșterea tumorii duce la obliterarea spațiului pleural și eventual la închistarea revărsatului pleural. Extensia neoplaziei se face la peretele toracic, pericard, pleura contralaterală și plămânul subiacent. Metastazarea pe cale hematogenă și limfatică este frecventă, afectând predominant ganglionii hilari și mediastinali, peritoneul, ficatul și osul. Mezoteliomul peritoneal poate coexista ca un element al extensiei tumorii sau ca o leziune aparent independentă.

*Aspectele histologice* ale mezoteliomului malign sunt variate: se descriu 4 tipuri: tubulopapilar, sarcomatos, nediferențiat poligonal și mixt.

Tipul tubulopapilar este cel mai frecvent și se aseamănă cu un adenocarcinom metastatic de plămân, prostată, stomac, ovar sau mamă. Uneori diferențierea sa de adenocarcinomul metastatic se face cu extremă dificultate.

*Tabloul clinic* al mezoteliomului difuz este asemănător cu al unei neoplazii pulmonare. Bolnavii sunt mai totdeauna simptomatici, au dureri toracice,

tuse, uneori hemoptizii, febră și pierdere ponderală. Majoritatea bolnavilor au de asemenea un revărsat pleural cu caractere neoplazice, sau un hemitorace imobilizat prin îngroșare pleurală neoplazică, care obliterează spațiul pleural și tracționează mediastinul de partea tumorii. În evoluția mezoteliomului pleural, pot apărea și semne de revărsat pericardic și/sau peritoneal.

*Diagnosticul* se face pe baza examenului radiologic, examenului lichidului pleural și biopsiei pleurale.

Radiografia toracică sau mai bine tomografia computerizată pot releva o masă omogenă, situată parietal sau periferic, continuă cu pleura, cu marginile interioare festonate și imprecise; pot fi prezente leziuni litice costale de vecinătate, element care întărește suspiciunea de neoplazie. Aspectul cel mai frecvent însă este cel de revărsat pleural masiv, cu grade variate de extensie (infiltrare) în parenchimul pulmonar sau în mediastin, vizibile după evacuarea lichidului.

Lichidul pleural este exsudat, serohemoragic sau mai rar citrin, cu LDH crescut și citologie mixtă. Se pun în evidență frecvent mezoteliile pleurale, în placcarde, cu aspect atipic, dar aspectul histologic poate preta la confuzii, având în vedere marea varietate histologică a mezoteliomului pleural. Biopsia pleurală prin puncție transtoracică și mai bine biopsia chirurgicală constituie metode de elecție pentru diagnostic.

*Tratamentul* este de excepție chirurgical, cu rezecția totală a tumorii. În practică, mezoteliomul malign difuz se tratează ca un revărsat neoplazic pleural, prin evacuări repetate, eventual chimioterapie generală sau realizarea unei simfize pleurale prin administrare locală de substanțe sclerozante.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- CONNORS A.F., ALTOSE M.D. – Pleural inflammation and pleural effusion – În „Textbook of pulmonary diseases” Ed. Baum G.L., Wolinsky E, Fifth Edition, Little-Brown, 1994.
- LIGHT R.W. – Pleural Diseases 3-rd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1995.
- LIGHT R.W. – Disorders of the pleura, mediastinum and diaphragm – În „Harrison's Principles of Internal Medicine” Ed. Fanci, Braunwald et al., 14-th Edition, McGraw-Hill, 1998.
- SAHN S.A. – Management of complicated parapneumonic effusions. Am. Rev. Resp. Dis., 1993, 148, 813.
- SAHN S.A. – Diseases of the pleura and pleural space in: Textbook of pulmonary diseases. Ed. by: Baum G.L., et al, sixth edition Lippincott – Raven, 1998.
- WALKER-RENARD P.B. et al. – Chemical pleurodesis for malignant pleural effusion, Ann. Intern. Med., 1994, 56, 120.

## CAPITOLUL XVIII

# PLEUREZIA TUBERCULOASĂ

Prof. Dr. I.P. STOICESCU

Definiție .....	503	Examenе paraclinice .....	506
Epidemiologie .....	503	Diagnostic .....	509
Etiopatogenie .....	503	Evoluție .....	510
Morfopatologie .....	504	Tratament .....	513
Tablou clinic .....	505	Bibliografie selectivă .....	514

**Definiție.** Pleurezia tuberculoasă este definită ca acumulare de lichid în cavitatea pleurală ca rezultat al localizării de leziuni specifice tuberculoase la acest nivel; ea reprezintă cea mai frecventă determinare pe seroase a tuberculozei.

**Epidemiologie.** Studii epidemiologice subliniază scăderea remarcabilă a incidenței pleureziei tuberculoase în țara noastră, de la 36,0‰ în 1960 la 6,80‰ în 1998. Ponderea pleureziei bacilare, ca manifestare a tuberculozei aparatului respirator se situează în jur de 11%. La vârste mai înaintate etiologia tuberculoasă scade în favoarea celei neoplazice.

Referitor la repartiția pe sexe, raportul este de 2/1 în favoarea sexului masculin.

Procentul confirmării etiologiei tuberculoase când se practică de rutină puncție-biopsie este de peste 88%. Nivelul endemiei tuberculoase, diferit de la o regiune la alta, influențează frecvența pleureziei tuberculoase, între ele fiind o relație de directă proporționalitate.

## ETIOPATOGENIE

Sub aspect etiopatogenetic, pleurezia tuberculoasă trebuie considerată în special, ca o manifestare a tuberculozei adultului. Este cel mai frecvent întâlnită la adultul tânăr, când poate constitui revelația unei *primoinfecții*. Frecvența pleureziei ca manifestare a primoinfecției tardive este de aprox. 20%. Cu cât vârsta la care apare pleurezia este mai mare, cu atât etiologia tuberculoasă este mai puțin probabilă. Coexistența cu determinări pulmonare ac-

tive sau inactive impune eticheta de pleurezii tuberculoase „de însoțire“, aparținând *stadiului secundar*.

Calea de pătrundere a germenilor la nivelul pleurei este fie hematogenă, fie limfatică, fie prin contaminare sau chiar deversare de conținut cazeos de la un focar subpleural.

Studii mai vechi și mai recente au demonstrat, de asemenea, că singură prezența bacililor tuberculoși în cavitatea pleurală nu determină formarea epanșamentului decât dacă la nivelul pleurei s-a instalat hipersensibilitatea.

Prezența la nivelul pleurei în majoritatea cazurilor de leziuni cu aspect miliar, fapt relevat de mijloacele de investigație, justifică în parte incriminarea ca principal mecanism patogenic diseminarea hematogenă. În același sens pledează și paucibacilaritatea lichidului pleural, apariția unor focare nodulare în zonele apicale pulmonare (în timpul sau imediat după pleurezie), precum și frecvența cu care, simultan cu pleurezia, puncția hepatică evidențiază foliculi tuberculoși.

Diseminarea hematogenă pare a nu constitui singurul mecanism patogenic al constituirii pleureziei serofibrinoase. Drenajul limfatic care se realizează către pleura parietală poate realiza embolizarea vaselor limfatice cu bacili tuberculoși și crearea de granuloame cu aspect miliar.

Evoluția în peste 90% din cazuri unilaterală și în general favorabilă, fără dezvoltarea, cel puțin clinică simultană a altor localizări, constituie numai o parte din contraargumentele aduse mecanismului hematogen.

Studiile anatomopatologice, precum și tomografia computerizată au demonstrat existența unor focare cazeoase mici, subpleurale, în timpul dezvoltării pleureziei tuberculoase, focare neevidențiate de către radiologia convențională, dar care constituie foarte probabil prin ruperea lor sursa cea mai frecventă de bacili pentru cavitatea pleurală.

Leziunile miliariforme de la nivelul pleurei s-ar explica prin capacitatea structurilor pleurale de a fagocita bacilii, realizând însămânțări multiple, asemănătoare cu cele determinate de diseminarea hematogenă.

Riscul de a face o tuberculoză pulmonară după un interval de 2-5 ani în cazul în care o pleurezie nu a fost tratată corect este cuprinsă între 25% și 50%.

Pleurezia care aparține stadiului secundar al ftiziei recunoaște în special un mecanism de diseminare din aproape în aproape și eventual deversare de conținut cazeos în cavitatea pleurală.

## MORFOPATOLOGIE

Elementul morfopatologic principal este constituit de *foliculul tuberculos*, care este însoțit de o reacție inflamatorie pleurală importantă.

**Aspect macroscopic.** Vizualizarea cavității pleurale permite evidențierea a numeroase granulații gri-albicioase, repartizate uniform pe toată pleura, cu localizare foarte netă în șanțul costovertebral. Frecvent apar bride și aderențe. În stadii mai avansate, modificările își pierd din specificitate apărând reacții inflamatorii congestive, cu depozite fibrinoase importante, uneori hemoragice.

Proliferarea straturilor pleurale formează neomembrane cu structură granuloasă specifică, care ulterior se transformă fibros.

Lichidul din cavitatea pleurală este serocitrin, mai rar hemoragic.

**Microscopic.** Pleura apare în bună parte denudată, prin distrugerea stratului mezotelial. Stratul conjunctivo-vascular submezotelial apare hiperemiat și acoperit cu depozite de fibrină. În corionul subseros se găsește țesut de granulație și formațiuni gigantofoliculare, în general necazeificate.

La nivelul plămânului, juxta-pleural, se pot evidenția leziuni active tuberculoase.

Vindecarea se poate realiza prin resorbția lichidului, cu posibilitatea de *restitutio ad integrum*. Denudarea mezoteliului pleural, dezvoltarea țesutului de granulație și depozitele de fibrină sunt cauzele frecvente ale formării pahipleuritei sau/și aderențelor pleurale.

Pahipleuritele constituie influențează funcția respiratorie prin tulburările de distensibilitate pulmonară; ele pot fi de asemenea cauza dezvoltării unei fibroze interstițiale parenchimatose pulmonare și a bronșiectaziilor.

În tabelul I sunt rezumate principalele aspecte morfopatologice.

TABELUL I

Aspecte morfopatologice	
<i>Macroscopic</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– lichid serocitrin</li> <li>– granulații gri-albicioase miliariforme</li> <li>– bride și aderențe</li> <li>– depozite de fibrină</li> <li>– reacție inflamatorie</li> <li>– rar reacție hemoragică</li> <li>– neomembrane</li> </ul>
<i>Microscopic</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– pleură denudată</li> <li>– hiperemie strat submezotelial</li> <li>– depozite de fibrină</li> <li>– foliculi gigantoepitelioizi ± cazeificare centrală</li> </ul>
<i>Evoluție</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>restitutio ad integrum</i></li> <li>– țesut de granulație + fibrină → pahipleurită</li> <li>– aderențe → fibroză pleurogenă → bronșiectazii</li> </ul>

## TABLOU CLINIC

Se admite că *debutul* pleureziei tuberculoase este în general acut, dar la aproximativ 30% din cazuri se întâlnește un debut *insidios*. În această ultimă situație, simptomatologia se reduce la dureri toracice de intensitate medie, eventual fatigabilitate, inapetență, tuse seacă și scădere în greutate. Debutul *subacut* sau *insidios* este cu atât mai frecvent cu cât vârsta la care apare pleurezia este mai înaintată.

Cel mai frecvent, manifestările *acute* sunt precedate de o perioadă de astenie, subfebrilitate, fatigabilitate, tuse seacă, scădere în greutate, diminuarea apetitului, constituind așa-zisa „fază de impregnare bacilară”.

*Durerea* (junghiul), inițial puternică, are tendința la diminuare odată cu acumularea lichidului; ea are toate caracterele durerii pleurale: modificare cu respirația, tusea și poziția. Pacienții pot adopta o poziție antalgică, spre partea bolnavă, pentru a reduce mișcările costale. Pentru aceleași motive pacienții preferă să se culce pe partea bolnavă.

*Febra*, constant întâlnită în cazul debutului acut, scade progresiv după 2-3 săptămâni sau chiar mai rapid. În cazul debutului insidios, ascensiunile termice sunt constante, valorile fiind în general sub 38°. De fapt, evoluția favorabilă a febrei sub tratamentul tuberculostatic este uneori unicul sau singurul argument etiologic.

*Tusea*, în general uscată, se exacerbează adesea cu modificarea poziției bolnavului.

*Dispneea* este în relație directă cu volumul revărsatului pleural.

**Semnele fizice** – matitatea, abolirea murmurului vezicular și a vibrațiilor vocale – atestă prezența lichidului în cavitatea pleurală. Când volumul lichidului este mediu, se poate percepe suflu pleuretic, de obicei spre limita superioară a revărsatului pleural. Frecăturile pleurale pot apărea fie în faza inițială preexsudativă, fie în perioada de resorbție. În faza preexsudativă frecăturile sunt însoțite de durere, pe când în faza de resorbție durerile sunt estompate.

De obicei hemitoracele de partea bolnavă are mișcări mai reduse, fie datorate durerilor, fie desolidarizării peretelui toracic de parenchimul pulmonar prin interpunerea epanșamentului.

Bombarea hemitoracelui de partea bolnavă este întâlnită la pacienții cu revărsat pleural în cantitate mare. În această situație pot fi prezente deplasarea mediastinului și cordului și eventual matitate în spațiul Traube.

## EXAMENE PARACLINICE

**Examenul radiologic.** Volumul de lichid necesar pentru ca o pleurezie să poată determina o opacitate vizibilă radiologic variază între 200 și 400 ml.

Imaginea radiologică în pleurezii este în general evocatoare atunci când lichidul se află în marea cavitate. Clasic, revărsatul lichidian pleural determină o opacitate omogenă, care ocupă sinusul costodiafragmatic sau baza hemitoracelui, cu limita superioară estompată, descriind o linie oblică sau o curbă cu concavitatea către hil și cu o prelungire liniară către axilă. Conturul diafragmului de partea respectivă este șters. Din profil, limita superioară a opacității apare ca o linie curbă cu concavitatea în sus.

Din punct de vedere radioclinic pleurezia tuberculoasă este de obicei unilaterală. Închistările apar mai frecvent în pleureziile care însoțesc complexul primar.

Pentru a avea certitudinea că opacifierea semnalată este rezultatul unui epanșament pleural este suficient ca bolnavul să se încline lateral de partea bolnavă urmărind dacă imaginea se modifică. În caz de pleurezie, în poziția



inclinat sau decubit lateral, se constată dispunerea opacității sub formă de bandă netă de-a lungul peretelui costal, de la diafragm către axilă. Fenomenul este rezultatul mobilității epanșamentului. Efectuarea examenului în timpul unui expir forțat sensibilizează manevra, putându-se astfel evidenția revărsate pleurale puțin abundente.

În general, pleureziile datorate proceselor inflamatorii întinse sunt mai puțin mobile, cum este și cazul pleureziilor tuberculoase.

Revărsatele minimale pot refuza către sinusul costofrenic posterior realizând pe imaginea de profil un menisc cu concavitatea în sus, opacitatea urmând mișcările diafragmului în timpul respirației. În caz de pahipleurită, opacitatea rămâne imobilă, fiind fixată la peretele toracic, diafragmul mișcându-se numai în porțiunea lui centrală (mișcare „în balama“).

Pleureziile voluminoase apar ca opacității întinse, ocupând un hemitorace, păstrând adesea transparența vârfului plămânului; hemitoracele în acest caz este mărit de volum, iar mediastinul împins spre partea sănătoasă.

Coexistența unor modificări radiologice ale plămânului simultan cu dezvoltarea pleureziei facilitează diagnosticul etiologic al pleureziei și posibil și mecanismul său patogenic.

**Intradermoreacția** la tuberculină a fost apreciată în trecut ca fiind *intens pozitivă* în caz de pleurezie tuberculoasă. În prezent, majoritatea autorilor raportează *reacții medii* sau slabe în primele două săptămâni la testarea cu 2 u PPD. O proporție cuprinsă între 10-30% din pleureziile tuberculoase evoluează cu IDR la PPD *negativă*.

Explicația acestui fenomen ar fi prezența în circulație, la acești bolnavi, de limfocite T subpresoare în exces capabile să inhibe răspunsul cutanat la PPD. Retestarea tuberculinică după 3-4 săptămâni, în cazul în care IDR a fost negativă, poate confirma etiologia tuberculoasă dacă reacția se pozitivizează sau, din contră, o poate infirma dacă IDR rămâne negativă.

**Examenul lichidului pleural.** Aspectul lichidului este cel mai frecvent serocitrin (peste 90% din cazuri) și rareori hemoragic (6-10%). Foarte rar pleurezia tuberculoasă evoluează cu lichid purulent (empiem pleural tuberculos), presupunându-se că mecanismul patogenic în această situație ar fi deversarea de conținut cazeos din leziuni pulmonare subpleurale.

**Determinările biochimice** din lichidul pleural nu aduc elemente de certitudine pentru etiologia tuberculoasă. Astfel *proteinele pleurale* se situează ca valoare medie în zona exsudatului, peste 30 g/l.

Se apreciază că *glicopleuria* poate cel mult să sugereze că etiologia tuberculoasă este improbabilă, în cazurile în care valorile depășesc 1g/l, cu condiția ca prelevarea lichidului să fie făcută „à jeun“ întrucât valorile glicopleuriei sunt influențate de nivelul glicemiei.

Valorile glicopleuriei în pleurezia tuberculoasă se înscriu între 0,40 și 0,90 g/l, limite valabile și pentru pleureziile neoplazice, bacteriene și cardiace.

Recent, se atribuie o valoare diagnostică mai mare raportului glicopleurie/glicemie.

Valorile crescute ale *adenozin desaminazei* (ADA) în lichidul pleural sunt apreciate ca având o valoare remarcabilă (sensibilitate și specificitate mare) pentru susținerea diagnosticului de pleurezie tuberculoasă, chiar dacă nu permit o netă delimitare de pleurezia reumatoidă. Cea din urmă este însă cu mult mai rară. S-au semnalat, de asemenea, valori crescute ale acestei enzime la bolnavii cu emfizem.

Determinările simultane ale ADA și raportului lizozim pleural / lizozim plasmatic cresc remarcabil sensibilitatea și specificitatea testelor, în sensul susținerii etiologiei tuberculoase. Valorile raportului lizozim pleural / lizozim plasmatic peste 2 par să diferențieze pleurezia neoplazică de cea tuberculoasă.

Determinarea antigenelor de tip foltrat BCG, tuberculină Ag5, antigen S, membranar R,  $\beta$ microglobulinelor, menționate în literatură nu au intrat în practica curentă.

Sub raport **citologic**, în lichidul pleural, în cazul pleureziei tuberculoase, se constată un procent mare de limfocite (peste 80%). Predominanța limfocitelor nu este specifică etiologiei tuberculoase, ea apare și în lichidul provenit de la alte categorii etiologice (cancer, viroze, cardiovasculare, colagenoze etc.), ceea ce reduce substanțial din valoarea orientativă diagnostică a acestei determinări.

Prezența polinuclearelor nu exclude etiologie tuberculoasă, chiar dacă orientează diagnosticul către o pleurezie bacteriană nespecifică. În stadiile inițiale ale pleureziei tuberculoase, polinuclearele neutrofile pot ajunge la procente de până la 50%, iar eozinofilele pot crește în fazele reparatorii.

În lichidul pleural tuberculos procentul și numărul absolut al limfocitelor T este mai mare ca în sânge, în timp ce procentul și numărul absolut al limfocitelor B este mai mic. Analiza subpopulațiilor limfocitare a demonstrat că acest fenomen este datorat creșterii selective a celulelor T helper.

De asemenea, absența sau numărul mic al mezoteliilor în lichidul pleural ar constitui un argument pentru etiologia tuberculoasă.

**Examenul bacteriologic** poate oferi elementul de certitudine etiologică.

Confirmarea bacteriologică în pleurezia tuberculoasă întâmpină însă dificultăți datorate paucibacilarității lichidului tuberculos. Examenul bacteriologic de rutină, microscopic și în culturi, este pozitiv într-un procent de aproximativ 11%. Utilizarea unei metodologii laborioase (centrifugarea întregii cantități de lichid), posibilă numai în scop de cercetare, poate duce la confirmări de până la 40-50% din cazuri.

**Examenul morfopatologic al pleurei** a devenit elementul esențial al investigației pleurei din momentul introducerii *puncției bioptice* în practică curentă.

Metodă simplă de investigație, lipsită practic de incidente și accidente grave, puncția bioptică s-a dovedit a avea cel mai bun randament diagnostic. În cazul pleureziilor tuberculoase se pun în evidență foliculii tuberculoși în peste 80% din cazuri.

Dacă nici puncția bioptică nu a rezolvat problema diagnosticului, se poate apela la *toracoscopie* sau chiar *toracotomie*.

## DIAGNOSTIC

**Diagnosticul pozitiv** al pleureziei tuberculoase se bazează, în primul rând, pe confirmarea bacteriologică și histologică, capabile împreună să asigure diagnosticul la peste 85% din cazuri.

Investigația bacteriologică, singură, nu poate confirma decât cel mult 20% din pleureziile tuberculoase. În aceste condiții, diagnosticul pozitiv necesită coroborarea datelor clinice, paraclinice contextului epidemiologic și, nu în ultimul rând, evoluția sub tratament.

Argumentele mai importante pentru etiologia tuberculoasă pot fi astfel rezumate:

- vârstă sub 35-40 ani;
- lichid serocitrin cu predominanță de limfocite;
- proteine în lichidul pleural peste 30 g/l și glicopleurie sub 0,80 g/l;
- IDR pozitivă la tuberculină sau care se pozitivează după 4-6 săptămâni de tratament tuberculostatic;
- ADA crescută în lichidul pleural;
- raportul lizozim pleural/lizozim plasmatic peste 2;
- vindecarea cu sechele;
- evoluție favorabilă sub tratament cu medicamente tuberculostatice.

Uneori, cu toate insistențele, nu pot fi obținute argumentele etiologice de certitudine, dar prezența febrei sau a stării subfebrile poate constitui elementul principal de la care se poate porni diagnosticul pozitiv. Administrarea, în asemenea situații, de medicamente care au numai efect tuberculostatic fără asocierea de antiinflamatorii nesteroidiene sau corticoterapie pot argumenta suficient pentru etiologia tuberculoasă în cazul în care febra se remite și revărsatul pleural are evoluție regresivă evidentă.

**Diagnosticul diferențial.** Manifestările clinico-radiologice nespecifice precum și informațiile relative pe care le furnizează explorarea paraclinică, în cazul în care nu s-a obținut confirmarea bacteriologică sau histologică, reclamă un diagnostic diferențial foarte riguros.

Debutul pleureziei tuberculoase, mai frecvent insidios la vârsta peste 40 ani, obligă la diferențierea, în primul rând, de *pleurezia neoplazică* cu care poate fi adesea confundată.

Elementele de diferențiere sunt multiple, în afara existenței tumorii primare. Astfel, pleurezia neoplazică evoluează cu o cantitate de lichid mai mare, care se reface rapid după evacuare, nu prezintă febră sau subfebrilitate decât excepțional, lichidul este frecvent hemoragic, iar citologia poate pune în evidență frecvente mezotelii alterate și celule neoplazice, tratamentul tuberculostatic este inefficient și boala merge către agravare treptată, eventual cu dureri progresive.

Dintre multiplele date de diferențiere, refacerea rapidă a lichidului este adesea primul semn care sugerează etiologia neoplazică. Practica administrării corticoterapiei înainte de obținerea certitudinii diagnostice este, de cele mai multe ori, o sursă de eroare, întrucât toate pleureziile, indiferent de etiologie,

se resorb în faza inițială sub corticosteroizi. Administrarea de corticosteroizi asociați cu tuberculostatice, în acest caz, întârzie precizarea diagnosticului.

Dintre *pleureziile infecțioase*, cele secundare infecțiilor cu *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidii* și *Rickettsii* se pretează cel mai des la confuzia cu pleurezia tuberculoasă, întrucât pot evolua insidios, cu lichid nu prea abundent, și cu predominanța limfocitelor în lichid.

Debutul inițial acut într-un context epidemic sugestiv, serologia pozitivă pentru mycoplasma, chlamidii sau rickettsii, eventual cultivarea germenilor din lichidul pleural, precum și evoluția favorabilă sub eritromicină sau tetracilină, elucidează diagnosticul.

*Pleureziile cardiace* prin discreția manifestărilor și caracterele macroscopice ale lichidului și chiar biochimice și citologice, pot fi confundate cu pleurezia tuberculoasă. Acestea apar însă în contextul unei cardiopatii cunoscute sau avansate (insuficiență cardiacă), sunt de obicei bilaterale și dispar sub tratament tonicardiac și diuretic.

Dintre pleureziile de *origine subdiafragmatică*, pleureziile de origine pancreatică se localizează de obicei de partea stângă, coexistă cu simptomatologie pancreatică, sunt mai frecvent hemoragice, iar amilaza pleurală este crescută, depășind cu mult valorile sanguine.

Determinările pleurale *din colagenoze* pot crea un tablou clinic confundabil cu cel al pleureziei tuberculoase, dar aspectul clinic este mai zgomotos, revărsatele sunt adesea bilaterale, de obicei de volum mic, și sunt prezente semne de afectare și a altor aparate sau organe (piele, rinichi, articulații). În lupusul eritematos sistemic se pun în evidență celule lupice în lichidul pleural. În poliartrita reumatoidă glicopleuria este sub 0,30 g/l. Testele imunologice (celule lupice, anticorpi antinucleari, anticolagen, complexe imune etc.) tranșează diagnosticul.

Diagnosticul diferențial al pleureziei tuberculoase include, în concluzie, majoritatea pleureziilor cu lichid clar. Tabelul II sintetizează principalele elemente de diferențiere ale acestor pleurezii.

## EVOLUȚIE

Pleurezia tuberculoasă poate evolua *spontan favorabil*, de obicei lăsând sechele de tipul simfizelor sau pahipleuritelor fibroase sau fibrocalcarea.

Uneori, sechelele sunt descoperite cu ocazia unui control radiologic, fără ca pacientul să poată semnala antecedente pleurale.

Sub tratament tuberculostatic evoluția este în general favorabilă cu resorbția totală a lichidului în 2-3 săptămâni, dar sechelele chiar în aceste condiții nu sunt deloc neglijabile.

*Transformarea purulentă* a lichidului pleural, rară în condițiile unui tratament corect, era frecventă în epoca preantibiotică.

Pleurezia tuberculoasă netratată, sau tratată incorect, chiar dacă evoluează favorabil, prezintă un *risc fiziogen* remarcabil, 25-30% din pacienți făcând o tuberculoză pulmonară în următorii 2 ani.

Elemente de diagnostic diferențial pentru pleurezia tuberculoasă  
(după Steven A. Sahn - 1988, modificat)

Nr. Or.	Etiologie	Clinic	Radiologic	Aspect lichid	Nr. cel./ml.	proteine g/l	LDH/lu	Glucoză g/l în ser sau	Alte teste	Diagnostic pozitiv
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	Tuberculoză	acut sau insidios - febră - tuse - junghi	- lichid moderat unilateral - mobil - leziuni parenchimatose (30%)	Seros	5 000 limfocite	40	700	egală sau 0,60 (20%)	ADA, lizozim	Granulom tuberculos pe biopsie bK lichid sau fragment
2.	<i>Mycoplasma</i>	acut - tuse - cefalee - mialgii	- lichid moderat unilateral ± infiltrat pulm. lobi. inf.	Seros	600 - 6000 monocite	18 - 49	700	egală	Cultură pozitivă în spută sau lichid	Cultură lichid pozitivă. Efect favorabil cu eritromicină
3.	Virale	acut - dureri torac. după sindrom viral	- lichid puțin unilateral ± infiltrat pulm. ± adenopatie hilară	Seros	până la 6000 mononucleare	32 - 49	700	egală	serologie pozitivă	Resorbție rapidă
4.	Para-pneumonice	pneumonie	- lichid moderat - de aceeași parte - tendință la închistare	Tulbure sau purulent	20000 (200 - 100 000) PN	45	1000	0,40	hemo-cultură	Lichid purulent. pH scăzut LDH crescut
5.	Neoplazice	insidios - dispnee - tuse - scădere în greutate	- unilaterală - abundentă - bilaterală	Seros sau hemoragic	2500-4000 mononucleare	40 (18 - 20)	300	egală sau 0,60 (30%)	C.T., bronhoscopie alte biopsii	Citologie, biopsie pleurală - alte localizări

TABELUL II (continuare)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6.	Mezoteliom	bărbați peste 60 ani (asbest) - dureri toracice - dispnee	- abundență unilaterală - bosenuri pleurale	Seros hemoragic	5000 mononucleare	35 - 55	600	egală sau 0,60 (70%)	ac. hialuronic în lichid	Examen histologic fragment
7.	Lupus eritematos sistemic	- lupus cunoscut - acut, dureri, febră, tuse, dispnee	- mică moderată unilateral	Seros sau sero-hemoragic	5000 (100-20000) PN + mononucleare	exsudat	exsudat	egală sau 0,50 (20%)	- complement - complexe imune - anticorpi antinucleari	Celule lupice lichid Răspuns bun la corticoizi
8.	Reumatoidă	peste 60 ani - artrită - noduli subcutanați - asimtomatic sau dureri toracice	- mică moderată unilateral	Tulbure	100-1500 PN	30 - 73	1000	0,30 (67%) 0,50 (80%)	complement - complexe imune	Glucoză, LDH Factori reumatoid
9.	Pancreatică	- dureri abdominale - vărsături - febră	- unilaterală stg. (60%) - bilaterală (10%)	Tulbure ± hemoragic	1000 - 50 000 PN	exsudat	exsudat	egală	- amilază serică	Amilază lichid pleural mult crescută

## TRATAMENT

**Obiectivele** principale ale tratamentului se referă la: 1) resorbția rapidă a lichidului; 2) prevenirea sechelelor și a determinărilor tuberculoase pulmonare sau în alte organe; 3) asigurarea unei funcții pulmonare normale.

Mijloacele terapeutice prin care se realizează obiectivele tratamentului sunt: medicația tuberculostatică, medicația antiinflamatoare și kineziterapia.

Fiind vorba de o manifestare tuberculoasă, **tratamentul tuberculostatic** se impune, fiind elementul terapeutic principal. Tratamentul pleureziei serofibrinoase nu diferă în principiu, ca schemă și mod de aplicare, față de cel al tuberculozei active, urmărind vindecarea cât mai rapidă a focarelor tuberculoase, pleurale, pulmonare sau extrapulmonare, contemporane pleureziei.

La noi în țară tratamentul pleureziilor autonome se efectuează conform unor norme oficiale emise de Ministerul Sănătății care prevăd ca pleureziile să fie tratate cu scheme de tuberculostatice, în asociație triplă: rifampicină (R), hidrazidă (H), pirazinamidă (Z) primele 2 luni, zilnic, urmată de 4 luni cu asocierea RH – în administrare bisăptămânală (regim 2).

Asocierea pleureziei tuberculoase cu determinări pulmonare sau în alte organe obligă la aplicarea schemei cu 4 tuberculostatice RHSZ 7/7-2 luni, (rifampicină, hidrazidă, streptomycină, pirazinamidă) urmată de RH 3/4-4 luni (rifampicină, hidrazidă).

Durata tratamentului de 6 luni este apreciată ca suficientă. Procentul redus de recidive demonstrează inutilitatea prelungirii tratamentului peste această durată.

Concepțiile privind **terapia antiinflamatorie** au variat în timp, de la indicația nediscriminativă până la contraindicația absolută a administrării produsilor cortizonici în pleurezia tuberculoasă.

Utilitatea administrării unui antiinflamator este incontestabilă în contextul în care produsul patologic esențial la nivelul pleurei este inflamația.

În cazul unui diagnostic cert de pleurezie tuberculoasă, majoritatea autorilor administrează corticosteroizi; eficiența tratamentului este bună sau foarte bună. Unii autori recomandă și evacuarea completă a lichidului pleural, pentru a reduce riscul apariției pahipleuritei și simfizei pleurale.

În cazul în care diagnosticul etiologic nu este cert, corticoterapia poate fi sursă de eroare întrucât toate pleureziile, indiferent de etiologie, se resorb în faza inițială sub corticoterapie. Spre exemplu, aplicarea de tuberculostatice asociată cu corticoterapie la o pleurezie neoplazică poate crea, pentru început, falsa impresie a unei evoluții favorabile întârziind diagnosticul.

Urmărirea evoluției febrei sub tratament tuberculostatic „de probă” nu mai este concludentă atunci când se aplică și corticoterapie asociată.

Fenomenul de „rebound”, creșterea nivelului lichidului pleural la întreruperea corticoterapiei chiar dacă tratamentul etiologic este corect, este un fenomen posibil; el necesită reluarea dozelor inițiale de corticoizi.

Doza de corticoizi acceptată ca utilă pentru tratamentul pleureziei tuberculoase este de 30-40 mg/zi echivalent în prednison, administrată descrescând cu 5 mg la 3-4 zile, pe o perioadă de 3-4 săptămâni.

Se poate conchide că administrarea corticoterapiei în pleurezia tuberculoasă este benefică cu condiția ca: 1) pleurezia să fie în fază inflamatorie; 2) diagnosticul să fie cert; 3) evacuarea lichidului să fie cât mai completă.

**Kineziterapia.** Kineziterapia corect aplicată poate avea o eficacitate mai mare în prevenirea sechelelor anatomice și funcționale decât corticoterapia.

Mișcarea activează circulația, accelerează resorbția lichidului și previne fixarea pleurelor prin simfizare.

Kineziterapia se începe imediat ce fenomenele acute s-au remis și resorbția lichidului este evidentă. Ea constă în mișcări care au ca obiectiv reeducarea musculaturii respiratorii. Kineziterapia se continuă încă 2-3 săptămâni după resorbția lichidului și constă în mișcări profunde de respirație, respirație abdominală, flectarea trunchiului spre partea sănătoasă etc.

Pe lângă tratament antiinflamator, adesea este nevoie, mai ales în formele cu debut acut, de **tratament simptomatic**.

În faza inițială, acută, simptomul dominant este durerea, necesitând administrarea de analgezice clasice sau chiar opiacee în cazuri deosebite. Administrarea de antitusive are ca obiectiv principal sedarea durerii.

Dispneea datorată acumulării unei cantități de lichid nu poate fi combătută decât prin punție evacuatorie.

**Punția evacuatorie** reprezintă un gest terapeutic și trebuie efectuată cât mai precoce. Când cantitatea de lichid este mai mare, se extrage lichid până când pacientul începe să tușească sau să prezinte senzația de constricție toracică. Acesta este semnul că în cavitatea pleurală presiunea a scăzut până în jur de 20 ml  $H_2O$  sub presiunea atmosferică. Evacuarea peste această limită modifică presiunea pleurală putând să provoace creșterea ulterioară a lichidului.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BERCEA O. – Pleurezia serofibrinoasă tuberculoasă În „Tratat de Medicină Internă” (sub red. R. Păun), vol. I, Ed. Medicală, 1983.  
CROFTON J. et al. – Clinical Tuberculosis, Mc Millan Press, 1992.



## PNEUMOTORAXUL

Conf. dr. **O. BERCEA**, Prof. dr. **E. CORLAN**

Definiție .....	515	Examene paraclinice .....	521
Epidemiologie .....	515	Diagnostic .....	524
Etiopatogenie .....	516	Evoluție, complicații, prognostic .....	525
Morfopatologie .....	520	Tratament .....	525
Tabloul clinic .....	520	Bibliografie selectivă .....	531

**Definiție.** *Pneumotoraxul (PNO)* se definește prin prezența aerului în cavitatea pleurală. El poate apărea spontan sau în urma unui traumatism.

În funcție de volumul și presiunea aerului din cavitatea pleurală se descriu:

- *pneumotoraxul parțial* (volum redus, mai mic decât contribuția plămânului respectiv la capacitatea vitală a subiectului, presiunea intrapleurală mai mare de  $-5$  cm  $H_2O$  dar încă negativă<sup>1</sup>;
- *pneumotoraxul total* (presiunea intrapleurală este egală cu cea atmosferică) și
- *pneumotoraxul hipertensiv*, cu presiunea intrapleurală mai mare decât cea atmosferică.

**Epidemiologie.** Incidența pneumotoraxului spontan a fost estimată, într-un studiu efectuat în SUA, pe un teritoriu cu o populație de 60 000 locuitori, urmăriți 25 de ani (1950-1974), la 7,45‰/an pentru bărbați și 1,2‰/an pentru femei. Extrapolat pentru România, această incidență corespunde la aproape 1000 cazuri în fiecare an.

La bolnavii trecuți de 40 de ani pneumotoraxul spontan este de regulă secundar unei boli bronhopulmonare, coexistente sau identificabile în trecut.

<sup>1</sup> Într-un pneumotorax de volum egal cu CV/3, presiunea intrapleurală este scăzută de la  $-5$  cm  $H_2O$  ; în aceste condiții, CV a subiectului scade cu numai 25%, 8% din aerul pătruns în cavitatea pleurală contribuind la destinderea volumului hemitoracelui afectat. Procesul se explică datorită diferențelor dintre pantele curbelor presiune-volum pentru peretele toracic și plămân (compliance statică toracică și, respectiv, pulmonară).

*Pneumotoraxul iatrogen* ocupa primul loc ca incidență în SUA între anii '50-'75. El constituia 42% din totalul cazurilor, în timp ce pneumotoraxul spontan primitiv reprezenta 32%, iar cel secundar 26%.

Pneumotoraxul traumatic înregistrează o creștere importantă la sfârșitul acestui secol, paralel cu frecvența din ce în ce mai mare atât a accidentelor de tot felul (mai ales casnice și de circulație) cât și, mai ales, a procedurilor medicale care se pot complica cu pneumotorax iatrogen, singura scădere înregistrându-se în frecvența pneumotoraxului terapeutic, care a fost aproape abandonat.

## ETIOPATOGENIE

**Pneumotoraxul spontan** apare fără o cauză evidentă. El este definit ca *primar*, *primitiv* dacă apare la persoane aparent sănătoase sau *secundar* dacă complică o afecțiune coexistentă.

TABELUL I

### Clasificare etiopatogenică a pneumotoraxului

#### PNO spontan

- *Primar*
  - al adultului tânăr
  - al nou-născutului
  - catamenial?
- *Secundar*
  - BPOC
  - Mucoviscidoza (fibroza chistică)
  - Pneumopatii cu *P. carinii* la bolnavi SIDA
  - Tuberculoza
  - Pneumonii
  - Fibroze pulmonare difuze
  - Limfangiomatoză (LAM), granulomatoză eozinofilică, sarcoidoză, mezotelion pleural, carcinom bronșic, colagenoze ș.a.

#### PNO traumatic

- *non-iatrogen*
  - traumatisme toracice deschise sau închise;
  - barotraume.
- *iatrogen*
  - accidental
    - biopsia pulmonară percutană (transtoracică);
    - biopsia pleurală;
    - ventilația asistată cu presiune pozitivă (barotraumă);
    - biopsia transbronșică;
    - toracenteza;
    - plasarea de catetere venoase centrale pe vena subclaviculară;
    - resuscitarea cardiovasculară;
    - traheotomia.
  - deliberat (PNO artificial)
    - diagnostic
    - terapeutic

*Pneumotoraxul spontan primitiv (idiopatic)* rezultă din efracția pleurei viscerale la nivelul unor mici spații umplute cu aer, cunoscute sub denumirea de „bășici subpleurale“ (*subpleural blebs*), situate imediat sub pleura viscerală, preponderent în zona apicală. Pneumotoraxul spontan apare la persoane tinere (20-40 ani) cu status astenic (înalte și slabe), fiind de 8 ori mai frecvent la sexul masculin. Un pneumotorax spontan în antecedente reflectă un risc de recădere suficient de mare ca să fie înregistrat drept factor de risc. Antecedente de fumător constituie un alt factor de risc demonstrat: riscul de pneumotorax a fost de 7 ori mai mare la fumătorii de mai puțin de 12 țigarete pe zi, de 21 ori mai mare la fumătorii moderați (13-22 țigări/zi) și de 102 ori mai mare la marii fumători (peste 22 țigări/zi), comparativ cu nefumătorii.

Localizarea preferențială a veziculelor aeriene în vârfurile pulmonare a fost corelată cu tracțiunea gravitațională care atinge aici nivele maxime (exprimată ca valoare negativă a presiunii pleurale) și este cu atât mai mare cu cât înălțimea hemitoracelui este mai mare. Ea poate constitui o explicație atât pentru frecvența mai mare a pneumotoraxului la indivizii longilini, cât și pentru frecvența mai mare la sexul masculin.

S-a sugerat de asemenea că ischemia relativă a vârfurilor pulmonare în raport cu regiunile bazale (neomogenitate fiziologică a perfuziei sanguine în plămâni) ar putea juca un rol, favorizând procesele distrofice apicale.

*Pneumotoraxul neonatal* apare spontan la 1-2% dintre nou-născuții la termen, mai ales după nașteri laborioase, cu aspirare de meconiu, mucus sau sânge; este de 2 ori mai frecvent la băieți și asimptomatic în jumătate din cazuri. Frecvența lui este mult mai mare (20%) în cazul sindromului de detresă respiratorie (SDRA) neonatal și variază în funcție de tipul de asistență ventilatorie aplicată, dar acesta este fie un pneumotorax secundar, fie unul traumatic. Apariția pneumotoraxului este legată de probleme mecanice afectând prima expansiune a plămânului: în cursul primelor mișcări respiratorii ale nou-născutului presiunea transpulmonară este în medie de 40 cm H<sub>2</sub>O, dar poate atinge ocazional valori de 100 cm H<sub>2</sub>O, mai ales în cazul unor obstrucții bronșice prin meconiu, mucus sau cheaguri de sânge.

*Pneumotoraxul catamenial*, apare foarte rar, la femei tinere (nu înainte de vârsta de 30 ani), cu o simptomatologie discretă, instalată la 24-48 ore de la începutul fluxului menstrual; este situat preponderent în hemitoracele drept și are o mare predispoziție spre recidive repetate (mai mult de 5 episoade). El poate fi considerat ca o varietate de pneumotorax spontan, datorat unui minim defect diafragmatic care permite comunicarea între cavitatea peritoneală și cea pleurală. Unii autori au descris o *endometrioză pleurală* ca mecanism patogenetic.

*Pneumotoraxul spontan secundar* este o afecțiune mai severă decât pneumotoraxul idiopatic deoarece el complică o patologie pulmonară deja existentă iar diagnosticul și tratamentul sunt mult mai dificile. Frecvența lui este similară cu cea a pneumotoraxului spontan, afectarea sexului masculin fiind de 3 ori mai mare. Complică mai des evoluția (și implicit este considerat a fi legat cauzal) formelor severe ale afecțiunilor de tip obstructiv, cu hiper-

inflație pulmonară persistentă (bronhopneumopatia cronică obstructivă, mai ales în formele cu dominantă emfizematoasă, mai rar astmul bronșic). Rar, el survine la adolescenți sau la adulți cu mucoviscidoză (fibroză chistică); la aceștia, evoluția este greu controlabilă, riscul de recidivă depășind 50% în absența pleurodezei. Patogenic, o contribuție importantă la dezvoltarea unor bule subpleurale de emfizem la acest tip de bolnavi o poate avea frecvența creșterilor de presiune intrabronșică din cursul chintelor de tuse, specifice acestor pacienți.

Se asociază uneori cu tuberculoza sau cu pneumonii bacteriene (necrotice, mai ales cu *Staphylococcus aureus* și *Klebsiella pneumoniae*), când poate îmbrăca aspectul de hidropneumotorax sau piopneumotorax. Pneumopatia cu *Pneumocystis carinii* la bolnavii cu SIDA supuși chimioprofilaxiei cu *Pentamidină* este o categorie de risc recent identificată. Pneumotoraxul instalat la aceștia (cu o frecvență în jur de 5%) este pus în legătură cu prezența unor multiple microcavități necrotice situate subpleural bilateral, fapt care poate explica dificultățile de rezolvare, frecvența recăderilor și apariției pneumotoraxului controlateral.

Restul bolilor menționate în tabel pot fi considerate drept cauze foarte rare.

**Pneumotoraxul traumatic** rezultă printr-o injurie directă (traumatism toracic penetrant) sau indirectă (traumatism non-penetrant) a pleurei și se subîmparte în **PNO non-iatrogen** (traumatic propriu-zis) și **PNO iatrogen** (*accidental* sau *artificial*).

Traumatismele toracice nepenetrante pot produce dilacerări ale pleurei la nivelul unor eventuale fracturi costale, dar acestea sunt identificate rar. Uneori sunt prezente ruptura traheei, a unei bronșii mari sau a esofagului, eveniment de asemenea rar dar care trebuie identificat rapid. Ruptura traheei sau a unei bronhii principale însoțește ades fracturile anterioare sau laterale ale uneia din primele 3 coaste; prezența unei minime hemoptizii în contextul acestui tip de fracturi impune examinarea endoscopică traheo-bronșică pentru identificarea rupturii și rezolvarea chirurgicală a acesteia. În ruptura traumatică a esofagului se instalează aproape totdeauna un *hidropneumotorax*. Valori crescute ale amilazei în acest lichid impun examenul radiologic al esofagului cu substanță de contrast, pentru precizarea cât mai promptă a diagnosticului, deoarece letalitatea se apropie de 100% în lipsa unui tratament adecvat.

De cele mai multe ori mecanismul de apariție a pneumotoraxului în cazul unor traumatisme toracice nepenetrante presupune rupturi alveolare prin creșterea bruscă a presiunii intraalveolare (barotraumă), ca urmare a șocului produs de izbitură. Aerul pătrunde și disecă spațiile interstițiale spre pleura viscerală (sau spre mediastin), a cărei efracție devine astfel posibilă.

În prezent, printre cauzele de *pneumotorax iatrogen accidental*, pe primul loc se situează:

– Biopsia pulmonară transtoracică, cu un risc de complicație cu pneumotorax de aproximativ 33%, mai mare la bolnavi cu BPOC asociat, fumători sau la care sunt biopsiate leziuni situate mai profund subpleural.

– Ventilația mecanică conduce la instalarea unui pneumotorax la 4% dintre bolnavi. Procentul crește la 8% dacă bolnavii au BPOC, la 15% în cazul utilizării ventilației cu presiune pozitivă permanentă (PEEP: *positive end expiratory pressure*) și la peste 35% la bolnavii cu pneumonii de aspirație.

– Alte manevre medicale (puncția biopsie pleurală, toracenteza, biopsia transbronșică), deși se asociază cu un procent semnificativ de colecții aeriene intrapleurale (5-10%), nu pun probleme deosebite, în marea lor majoritate nefiind necesară vreo intervenție terapeutică.

Principală consecință a pătrunderii unei cantități de aer în spațiul pleural este *decuplarea* ventilatorie a plămânului respectiv de peretele toracic și colabarea lui tridimensională, diferențiat pentru fiecare componentă morfo-funcțională independentă (lob), în funcție de elasticitatea ei, cel puțin în cazul plămânului fără importante modificări patologice. Simultan are loc o golire de sânge a plămânului colabat (capacitatea patului vascular pulmonar reducându-se în raport cu gradul acestui colaps), cu redistribuirea volumului de sânge respectiv în hemitoracele indemne, de unde „accentuarea desenului vascular” controlateral pe imaginea radiologică.

Peretele toracic, mediastinul și hemicupola diafragmatică („conținătorul”), eliberate de forța de retracție elastică pe care o exercită plămânul (compliance statică pulmonară) în cazul unui spațiu pleural virtual, se relaxează (compliance statică a conținătorului toracic nemaifiind contrabalansată de cea a plămânului), fapt evident la inspecția toracelui, care apare „destins”. Destinderea poate fi identificată la adult începând cu pneumotoraxul al cărui volum este de 8% din volumul hemitoracelui afectat.

De cele mai multe ori, colapsul pulmonar închide fistula pleuropulmonară prin care a pătruns o anumită cantitate de aer, pătrunderea acestuia în continuare fiind oprită. Plămânul se va reexpansiona progresiv, prin resorbția aerului la nivelul capilarelor pleurei viscereale, sub acțiunea unui gradient de presiune parțială care atinge 40 mmH<sub>2</sub>O.

Când pneumotoraxul se produce la persoane fără vreo afecțiune pulmonară anterioară, se realizează rapid o reducere a CV, CFR și CPT, proporțional cu mărimea pneumotoraxului. La pacienți cu pneumotorax spontan idiopatic (adulți tineri, fără altă patologie pulmonară, preexistentă) scăderea CV este în general bine tolerată. Dacă pneumotoraxul produce un colaps pulmonar de peste 20%, survine și o scădere a PaO<sub>2</sub>, mai severă în cazul pneumotoraxului secundar, când poate atinge pragul de insuficiență respiratorie (PaO<sub>2</sub> ≤ 60 mmHg). Cauza hipoxemiei poate fi hipoventilația alveolară cu efect șunt (raport ventilație/perfuzie scăzut), dar și închiderea căilor aerifere mici datorită volumului pulmonar redus.

Hipoxemia se corectează odată cu evacuarea aerului din spațiul pleural.

În condițiile în care fistula pleuropulmonară persistă și acționează ca un ventil care permite intrarea aerului în pleură, în expir sau în tuse, pneumotoraxul se agravează progresiv și devine pneumotorax „sufocant”. În acest

tip de pneumotorax cu supapă, presiunea intrapleurală crește și colapsul pulmonar se agravează, nu numai la plămânul ipsolateral, dar și la cel controlateral (prin deplasarea mediastinului). Aceste modificări compresive explică hipoxemia persistentă, reducerea debitului cardiac și hipotensiunea sau sincopa, care apare frecvent în pneumotoraxul „sufocant“.

## MORFOPATOLOGIE

În pneumotoraxul idiopatic veziculele aeriene, de regulă inaparente radiologic, sunt situate la nivelul vârfurilor pulmonare, uni- sau bilateral, și sunt deseori multiple. La cazurile de pneumotorax rezolvate chirurgical ele sunt descoperite constant (peste 90%).

Originea lor este încă neclarificată. Studiile de microscopie electronică au arătat că între veziculele apicale și spațiile alveolare adiacente există comunicații. Probabil modificările au inițial sediu parenchimos, apar prin ruperea unor pereți alveolari și prin infiltrarea aerului de-a lungul septurilor interlobulare, conduc la constituirea veziculelor aeriene în grosimea țesutului interstițial subpleural.

Odată apărut, pneumotoraxul nu comportă, în afara efracției unice sau multiple a pleurei viscerale, leziuni semnificative ale țesutului pleural. Uneori, prezența aerului determină reacția inflamatorie a pleurei (congestie, edem, revărsat lichidian).

În pneumotoraxul spontan secundar, leziunile parenchimului pulmonar au caracteristicile bolii de bază. De cele mai multe ori, este vorba de procese necrotice, de regulă cavitare, cu topografie juxtacavitară, care erodează pleura viscerală. Exemplul tipic îl constituie pneumoniile stafilococice în care cavitățile parenchimotoase perforază pleura în peste 30% din cazuri la copil și cca 5% la adult. Acest tip de pneumotorax se însoțește frecvent de empiem pleural (piopneumotorax). Alteori, ca în emfizemul pulmonar, țesutul pulmonar rarefiat, uneori prezentând bule emfizematoase și obstrucție bronșică difuză, favorizează ruperea pleurei, mai ales prin tuse.

## TABLOU CLINIC

Tabloul clinic al pneumotoraxului spontan variază în funcție de volumul și vechimea pungii de aer ca și de caracterul primitiv sau secundar al pneumotoraxului. La o proporție redusă de bolnavi, pneumotoraxul se produce în condiții de *latență clinică totală* (descoperire radiologică întâmplătoare) dar în majoritatea cazurilor el *se manifestă prin simptome acute*, durerea toracică, dispneea și tusea uscată fiind prezente în diversele combinații posibile, la majoritatea bolnavilor. La aproximativ 2/3 din bolnavi simptomul care semnalează accidentul pleural este durerea toracică acută, deseori cu caracter de *junghi*, a cărei instalare pacientul o leagă arareori de un efort fizic sau respirator (tuse, strănut, răs), în majoritatea cazurilor pneumotoraxul

instalându-se la pacientul în repaus. Durerea este accentuată de inspirația profundă și de modificările de postură dar se amendează în primele 24 de ore. Este ades însoțită de dispnee (cu polipnee) și tuse seacă. Dacă volumul aerului pătruns în cavitatea pleurală nu este mare, simptomele se pot atenua după câteva ore. Când dispneea este redusă iar durerea se rezumă la o jenă toracică surdă, bolnavul poate întârzia până la o săptămână prezentarea la medic, elementul hotărâtor în acest caz fiind *persistența* simptomelor.

Simptome severe însoțesc pneumotoraxul secundar apărut la bolnavi cu deficite preexistente grave ale funcției respiratorii (BPOC, mucoviscidoză, tuberculoză etc.), la aceștia semnele fizice fiind dificil de identificat datorită modificărilor pre- și coexistente.

Foarte rar, pneumotoraxul spontan poate fi bilateral sau însoțit de pneumomediastin (cu emfizem subcutanat).

*Semnele fizice.* pot lipsi dacă volumul aerului pătruns în pleură este mic. Colecțiile aeriene suficient de mari produc modificări caracteristice: la un pacient cu durere toracică vie și/sau dispnee instalate acut, cu polipnee și tahicardie, cu tuse declanșată de schimbările de poziție, se constată hiper-sonoritatea percutorie (timpanism) cu distensia și/sau imobilizarea hemitoracelui afectat, cu abolirea vibrațiilor vocale și diminuarea sau abolirea murmurului vezicular. Se pot identifica deplasarea controlaterală a mediastinului (a cordului) și coborârea matității hepatice.

Pneumotoraxul este rău tolerat dacă este bilateral sau hipertensiv (cu su-papă), sau dacă survine pe un plămân patologic (BPOC, fibroză pulmonară, mucoviscidoză), ori la un bolnav asistat ventilator pentru o hipoxemie severă.

Diagnosticul de certitudine este imagistic și el trebuie stabilit rapid, dat fiind riscul de evoluție gravă imediată, stabilirea volumului, sediului și tipului de pneumotorax fiind necesare pentru o decizie terapeutică corectă.

## EXAMENE PARACLINICE

**Investigația radiologică** este esențială pentru diagnosticul oricărui pneumotorax; în afara unui debut clasic însoțit de sempe înalt sugestive la examenul clinic, eventualitatea unui pneumotorax trebuie verificată sistematic la orice deteriorare brutală a situației respiratorii la un bolnav emfizematos și la bolnavii expuși unui risc iatrogen de pneumotorax (mai ales în serviciile de terapie intensivă). Radiografia toracică față și profil este un gest obligatoriu înainte de orice tentativă terapeutică, cu excepția pneumotoraxului hipertensiv, la care urgența cu care trebuie efectuate primele gesturi terapeutice de importanță vitală justifică amânarea investigației radiologice până la stabilizarea cardio-respiratorie a pacientului.

*Tabloul radiologic clasic.* Plămânul apare colabat în grade variate, fiind delimitat de o opacitate liniară fină (reprezentând pleura viscerală surprinsă tangențial) și separat de peretele toracic printr-o zonă de hipertransparență omogenă, lipsită de desen pulmonar. Pneumotoraxul devine mai evident în expir maxim și/sau în poziție de decubit lateral pe partea sănătoasă.

*Tabloul radiologic în funcție de poziția pacientului și volumul pneumotoraxului. Pacient în poziție verticală (în picioare sau așezat pe scaun) cu pneumotorax liber în cavitatea pleurală: până la volume moderate plămânul se sprijină pe hemidiafragma respectiv și decolarea este vizibilă la nivelul apexului, coborând lateral mai puțin sau mai mult (în funcție de volumul PNO), eventual până la nivelul sinusului costodiafragmatic; decolarea apexului se evidențiază și la nivelul pleurei mediastinale. Începând cu volumele medii, identificarea lobilor pulmonari este relativ ușoară, pneumotoraxul decolând scizurile.*

Radiografia toracică în ortostatism permite estimarea cantitativă a dimensiunii pneumotoraxului, exprimată ca procent din volumul hemitoracelui afectat; pentru acesta se măsoară pe un clișeu toracic standard (în inspir profund) trei distanțe între pleura parietală și cea viscerală: A (pe verticala trecând prin apex), B (pe orizontala separând treimea superioară de cea medie) și C (pe orizontala la unirea treimii medii cu cea inferioară)<sup>2</sup>. Media celor 3 distanțe este transformată în volum procentual de PNO cu ajutorul unei nomograme conform căreia, pentru spațiile medii figurate mai jos în coloana din stânga, corespund procente de pneumotorax notate în coloana din dreapta:

Spațiu	PNO(%)
0,5 cm	10
1,7 cm	20
2,8 cm	30
4,0 cm	40
5,2 cm	50

Această cuantificare ghidează indicația terapeutică; exsuflația se impune începând cu pneumotoraxul care reprezintă minim 20% din volumul hemitoracelui respectiv, ritmul de resorbție spontană fiind de 1,25% din volumul hemitoracelui în fiecare zi.

La pacientul în decubit dorsal diagnosticul unui pneumotorax are dificultăți suplimentare, legate de faptul că aerul se acumulează în zonele anterioare și bazale (regiunile apicale fiind mai declive), suprapunându-se peste imaginea plămânului, mediastinului și cupolei diafragmatice. Semiologia pneumotoraxului la pacientul în decubit dorsal a fost cunoscută mai bine abia în ultimii ani, paralel cu dezvoltarea ventilației asistate cu presiune pozitivă la bolnavii în hipoxemie profundă din serviciile de reanimare.

Un *volum redus de aer* în cavitatea pleurală se traduce radiologic printr-o transparență mai mare a plămânului în bază, comparativ cu hemitoracele controlateral, în ciuda unui desen pulmonar prezent, cu structură normală. Cupola diafragmatică este neobișnuit de clar și amplu desenată spre zona mediastinală: imagine de siluetare a unghiului cardiofrenic prin colecție

<sup>2</sup> Înălțimea hemitoracelui este determinată pe profil, între apex și sinusul costodiafragmatic posterior.



aerică în fundul de sac costodiafragmatic anterior. Marginea inferioară dreaptă a arcului cardiac o atinge tangențial (nu în unghi obtuz sau drept), la un nivel coborât și deplasat medial față de imaginea normală pentru radiografia în decubit dorsal, pneumotoraxul acumulat anterior și bazal imprimându-i un aspect mai apropiat de cel al unei radiografii normale în ortostatism<sup>3</sup>.

Un *volum mediu de aer* în cavitatea pleurală conduce, în plus, la modificări determinate de prezența aerului în porțiunea mediastinală a cavității pleurale, care se traduc printr-o imagine neobișnuit de netă a marginii homolaterale a mediastinului. În situațiile relativ frecvente, în care plămânul este afectat de procese infiltrative și în care marginea mediastinului ar trebui să se șteargă (semnul siluetei), aceasta continuă să fie net vizibilă drept consecință a lizereului hipertransparent datorat colecției aerie.

Un *volum și mai mare de aer* determină pătrunderea acestuia și în spațiul dintre diafragm și baza plămânului (a cărui langhetă antero-inferioară este ridicată, fiind acum abordată tangențial de fasciculul de raze), care va constitui marginea superioară, convexă și netă, a unei imagini clare semilunare, vizibilă între hemidiafragm și baza plămânului.

#### Forme radioclinice particulare

*Revărsatele mixte: hidro/hemo/piopneumotoraxul* are imagine caracteristică, determinată de prezența simultană de aer și lichid în cavitatea pleurală.

*Pneumotoraxul sufocant („hiperpresiv“, „cu supapă“)* se caracterizează prin acumularea progresivă a aerului în cavitatea pleurală până la atingerea unor presiuni pozitive înalte (+10 - +25 cm H<sub>2</sub>O). Creșterea excesivă a presiunii pleurale este urmarea faptului că există o fistulă pleuro-pulmonară care funcționează ca o supapă, prin care la început inspirul profund, ulterior manevrele expiratorii forțate cu glotă închisă (tusea etc.) „pompează“ aer.

Pneumotoraxul sufocant poate complica evoluția unui pneumotorax spontan și poate urma ca o complicație a oxigenoterapiei hiperbarice; cel mai frecvent pneumotoraxul hipertensiv se întâlnește în cursul ventilației mecanice sau al manevrelor de resuscitare.

Drept rezultat se instalează un tablou clinic dominat de deteriorarea bruscă a situației cardiorespiratorii a pacientului. Acesta prezintă polipnee cu tahicardie (peste 140), cianoză și transpirații profuze, stare de șoc. Clasic, se considera că această deteriorare se explică prin reducerea debitului cardiac ca urmare a afectării întoarcerii venoase de către presiunea pozitivă intrapleurală. S-a demonstrat că în ciuda creșterii presiunii în vena cavă inferioară, vena cavă superioară, atriul drept, ventriculul drept și artera pulmonară, în pneumotoraxul hiperpresiv nu se înregistrează nici o reducere (sau numai o reducere minimă) a debitului cardiac. În schimb, se constată o hipoxie severă ( $\text{PaO}_2 \leq 30 \text{ mmHg}$ ), în stare preterminală asociindu-se hipercapnia.

<sup>3</sup> Un clișeu cu raze dure, centrate pe baza plămânului, este o condiție tehnică necesară pentru diagnostic.

O reacție lichidiană pleurală, adesea prezentă, se traduce prin imagini hidroaerice. Examenul radiologic pulmonar poate releva imagini patologice în plămânul necolabat, care ajută la precizarea etiologiei pneumotoraxului.

**Examenul computer tomografic** poate evidenția bulele aeriene inaparente pe radiografii, de aceea el este extrem de important în precizarea etiologiei în cazul unei recidive de PNO la pacienți tineri. El identifică inclusiv mici reacții lichidiene asociate și devine extrem de util pentru diagnosticul corect al pneumotoraxului închistat al pneumotoraxului la bătrâni, al PNO asociat unui plămân cu modificări radiologice (preexistente sau posttraumatice), mai ales la bolnavii a căror stare nu permite investigarea în ortostatism.

**Examenul funcțional respirator.** În pneumotoraxul idiopatic, după reexpansionarea completă a plămânului și în absența complicațiilor lichidiene, funcția pulmonară se înscrie de regulă în limitele normale. În pneumotoraxul acut, care colabează cel puțin 50% din volumul plămânului, apare imediat un grad de hipoxemie arterială care dispare în cursul următoarelor 24 ore.

În pneumotoraxul cu colaps mare (peste 2/3 din plămâni) volumele pulmonare și schimbul gazos indică excluderea funcțională practic completă a plămânului afectat. S-a demonstrat însă că din aerul pătruns în pleură numai aproximativ 30% colabează plămânul, restul fiind preluat de dilatarea hemitoracelui homolateral.

În pneumotoraxul spontan secundar, deficitul funcțional este influențat în mod decisiv de boala de fond. Amputările funcționale pot fi severe în pneumotoraxul complicat sau cronicizat.

## DIAGNOSTIC

**Diagnosticul pozitiv** este sugerat de durerea toracică acută asociată semnelor fizice de pneumotorax și confirmat prin examen radiologic.

**Diagnosticul diferențial** trebuie să ia în considerație durerea toracică de origine musculo-scheletală (traumatisme toracice și fracturi costale fără pneumotorax, costocondrite), durerile ischemice sau infarctul miocardic, embolia sau infarctul pulmonar, pneumoniile sau pleuritele virale. Unele imagini radiologice pot „mima” pneumotoraxul, ca de ex. bule emfizematoase voluminoase sau chisturi congenitale gigante. În asemenea cazuri sunt foarte utile documentele radiologice anterioare și examenul în decubit lateral. În cazuri rare herniile diafragmatice pot preta la confuzie cu un pneumotorax bazal, dar examenul baritat al tubului digestiv clarifică diagnosticul.

Pneumotoraxul idiopatic poate fi diferențiat de cel secundar prin vârsta tânără a bolnavului, lipsa altor antecedente patologice pulmonare (antecedente de pneumotorax spontan sunt prezente însă la o treime din bolnavi și marchează recidivele) și a anomaliilor radiologice în parenchimul pulmonar.

În pneumotoraxul spontan secundar boala primară este de cele mai multe ori cunoscută de bolnav și/sau de medic, iar anamneza și examenul radio-clinic oferă date edificatoare (BPOC, tuberculoză, pneumonii necrotice etc.).

## EVOLUȚIE, COMPLICAȚII, PROGNOSTIC

În ciuda tabloului clinic deseori alarmant, pneumotoraxul spontan primitiv este în mod obișnuit un accident relativ benign, cu tendință la autolimitare prin închiderea fistulei pleurale odată cu colabarea plămânului („*pneumotorax idiopatic benign*“). După închiderea fistulei durerea toracică și dispneea se atenuează sau dispar în primele 24 ore, hipoxemia arterială creată de hipoventilația plămânului afectat se reduce prin reflexe compensatorii, astfel încât în momentul stabilirii diagnosticului, acumularea aerului în cavitatea pleurală fusese deja spontan oprită și eventual începuse resorbția acestuia. Apariția unui mic revărsat pleural de partea pneumotoraxului *hidropneumotorax*, complică o evoluție prelungită a acestuia. Revărsatul pleural este exsudat, asept și are evoluție regresivă, odată cu rezoluția aerului din cavitatea pleurală.

În pneumotoraxul secundar, în prezența unei boli pulmonare sau pleurale, care a afectat anterior funcția respiratorie, se poate produce o *insuficiență respiratorie*, mai ales în caz de pneumotorax important. Hipoxemia, hipercapnia și acidoza respiratorie impun, în acest caz, un tratament urgent de reexpansiune.

Rareori se poate constitui un *piopneumotorax* (de la un abces pulmonar subpleural sau după puncții pleurale septice) sau chiar un *hemopneumotorax* (prin ruptura unei aderențe și sângerare pleurală consecutivă sau în pneumotoraxul traumatic).

*Recidiva* pneumotoraxului se explică de cele mai multe ori prin multitudinea anomaliilor (*pulmonary blebs*) coexistente. Ea constituie o indicație netă pentru instituirea unor măsuri de provocare a simfizei pleurale (scleroterapie).

## TRATAMENT

Tratamentul pneumotoraxului spontan are drept obiective:

- a) combaterea simptomelor acute (dispnee, durere, anxietate etc.) prin decompresia plămânului și medicație simptomatică;
- b) restabilirea condițiilor anatomice normale prin suprimarea colecției aeriene și reexpansiunea plămânului;
- c) prevenirea complicațiilor și recidivelor prin monitorizarea atentă a evoluției spontane și eventual măsuri de provocare a simfizei pleurale;
- d) eliminarea cauzei primare a accidentului pleural prin tratament medical și/sau chirurgical al bolii de fond și
- e) recuperarea maximă a funcției respiratorii a plămânului.

Mijloace terapeutice curent folosite sunt:

- a) **Decomprimarea plămânului**, care se realizează prin evacuarea parțială a aerului acumulat în pleură (exsuflație, aspirație), în scopul reducerii simptomelor acute și corectării deplasării mediastinului. Este o măsură

necesară numai în cazul colecțiilor aerice voluminoase, care depășesc 20% din volumul hemitoracelui. În unitățile medicale specializate, exsuflația pneumotoraxului se realizează cu ajutorul aparatelor de pneumotorax (care permit măsurarea volumului de aer evacuat și presiunilor pleurale inițiale și finale) sau prin utilizarea unor aspiratoare electrice cu depresiune reglabilă.

În pneumotoraxul sufocant puncția pleurală este o măsură de urgență, cu importanță vitală. Practic, la un pacient cu simptome și semne sugestive pentru un pneumotorax hiperpresiv, după ce s-a instituit *imediat oxigenoterapie cu concentrații mari* (pentru a ameliora cât mai prompt și mai amplu grava hipoxemie prezentă), se puncționează cavitatea pleurală afectată, la nivelul *spațiului doi intercostal anterior*, cu un ac gros montat (dacă e posibil prin intermediul unui robinet cu 3 căi) la o seringă de 50 ml umplută cu 10 ml ser fiziologic sau xilină.

Dacă aerul iese sub forma de bule prin lichidul din seringă, confirmând existența pneumotoraxului hiperpresiv, se desprinde seringă dar se lasă acul în cavitatea pleurală asigurând comunicarea acesteia cu atmosfera până la asigurarea uneia din formulele de drenaj aspirativ. Dacă lichidul din seringă este aspirat în cavitatea pleurală, diagnosticul de pneumotorax hiperpresiv se infirmă și acul va fi retras.

b) **Medicația simptomatică.** Durerea toracică acută poate fi calmată prin administrarea de Algocalmin intravenos (1-2 fiole de 2-4 ori în 24 ore). În formele hiperalgice se poate recurge la Mialgin (100 mg intramuscular) sau Sintalgon (5 mg subcutanat) dacă nu există contraindicații (colaps vascular, hipoxemie cu hipercapnie, bronhospasm etc.). Oxigenoterapia este indicată în faza acută, hipoxemică a accidentului pleural. Măsuri de terapie intensivă sunt necesare în cazurile severe, complicate cu colaps cardio-circulator și/sau infecție acută cu piogeni a spațiului pleural.

c) **Reexpansionarea plămânului.** Dacă fistula pleurală s-a închis, reexpansionarea plămânului se produce de regulă spontan (lent), prin resorbția progresivă a aerului din cavitatea pleurală. Măsuri active nu sunt indicate decât în cazul persistenței fistulei sau când patologia coexistentă impune accelerarea eliminării pneumotoraxului.

Viteza de resorbție a aerului din cavitatea pleurală poate fi accelerată de până la patru ori prin administrarea de oxigen în concentrație mare. La un pacient cu pneumotorax non-hipertensiv respirând aer atmosferic, suma gradientilor de presiune pentru fiecare gaz este de numai 54 mmH<sub>2</sub>O, ceea ce determină resorbția unui volum gazos de 1,25% din volumul hemitoracelui, în 24 ore.

Metoda curent folosită este *drenajul pneumotoraxului prin sondă Pezzer*, introdusă după toracotomie „minimă”, sau sondă simplă introdusă transparietal prin trocar metalic (care apoi este retras). După introducerea ei în pleură, sonda va fi racordată la un dispozitiv de sifonaj sub apă. Drenajul sub apă poate fi aplicat la orice alt tip de cateter sau sondă introdusă în cavitatea pleurală sau poate fi înlocuit cu accesorii (*industriale: one-way flutter*

valves de tip Heimlich), concepute să asigure permeabilitate într-o singură direcție.

*Drenajul sub apă* prezintă avantajul de a permite controlul permanent al presiunii pleurale, reglarea presiunii minime de evacuare a aerului, identificarea fistulei pleurale încă deschise și asocierea aspirației active prin cuplare cu un aspirator electric. Evacuarea excesului de aer din pleură poate fi dirijată instruind bolnavul să execute din când în când expirații forțate sau să tușească ușor pentru a crea presiuni pleurale supraatmosferice.

*Drenajul aspirativ* pe sondă al cavității pleurale pentru pneumotorax poate fi considerat ca o indicație terapeutică general valabilă, de la care fac excepție numai:

- ♦ pacienții cu pneumotorax spontan primitiv cu volum mic (20%) și simptomatologie tolerabilă;

- ♦ pacienții cu pneumotorax iatrogen de mic volum, neventilați mecanic.

La aceste categorii de bolnavi este adeseori suficientă o exuflare inițială sau facilitarea unei resorbții mai rapide prin administrarea de oxigen ori numai observația atentă a evoluției spontane.

*Aspirația continuă* este indicată numai în cazul în care, după 24 ore de sifonaj pleural, fistula bronhopleurală persistă, când pneumotoraxul spontan este secundar unei boli ce afectează sever funcția respiratorie, de infecția spațiului pleural (ex.: stafilococie pleuropulmonară la copii).

Decizia de abandonare a drenajului cavității pleurale se ia atunci când poate fi demonstrată radiologic menținerea unei reexpansiuni complete a plă-mânului la 4-24 ore după ce tubul de dren a fost obstruat cu pensa.

**Edemul pulmonar de reexpansiune.** Este o complicație rară dar gravă, uneori fatală chiar și la persoanele tinere, anterior sănătoase, a reexpansiunii rapide a plămânului (determinată de o presiune intrapleurală foarte negativă, sub  $-20$  cm  $H_2O$ ), după o perioadă de colabare masivă, lichidiană sau aeriană, cu o durată de cel puțin 3 zile. Se datorează unei creșteri de permeabilitate vasculară, reflectată în conținutul mare de proteine al lichidului de edem.

Simptomatologia debutează cu tuse persistentă și senzație de constricție toracică instalate imediat după o toracenteză evacuatorie masivă pentru aer sau lichid pleural, dacă în cursul acesteia se realizează presiuni pleurale înalt negative (sub  $-20$  cm  $H_2O$ ). Simptomele progresează în următoarele 24-48 ore, apar semne clinice și radiologice de edem pulmonar pe arii din ce în ce mai mari homolateral și apoi, eventual, controlateral, hipoxemie. Dacă pacientul supraviețuiește primelor 48 ore, recuperarea este completă. Instalarea și extinderea edemului poate fi întreruptă prin ventilație mecanică cu presiune pozitivă administrată în prima oră de la debut. În lipsa acesteia, pacientul beneficiază terapeutic de oxigenoterapie, diuretice, eventual intubare.

*Profilaxia edemului pulmonar de reexpansiune.* Această complicație poate fi evitată dacă în cursul unei toracenteze evacuatorii se poate evita apariția unei presiuni pleurale foarte negative. Dacă aceasta poate fi monitorizată permanent pe durata evacuării aerului sau lichidului pleural, volumul extras poate fi și de 5 000 ml fără a se instala un edem pulmonar *ex vacuum*.

În lipsa posibilității de a monitoriza presiunea intrapleurală, volumul evacuat într-o ședință e bine să nu depășească 1000 ml.

**Evaluarea unei fistule bronhopulmonare persistente.** Monitorizarea clinico-radiologică, dar mai ales supravegherea drenajului aspirativ pleural, permite identificarea unei fistule bronhopulmonare care se traduce prin evacuarea permanentă sau intermitent repetată de bule de gaz din cavitatea pleurală. În această situație, după eliminarea printr-o inspecție foarte atentă a posibilității de aspirare a aerului în cavitatea pleurală pe lângă tubul de dren la zona de inserție sau la nivelul diverselor lui conexiuni, se impune administrarea intrapleurală de albastru de metilen și urmărirea apariției lui în spută sau la examinarea endoscopică a arborelui bronșic.

Un tratament conservativ pentru primele 5-7 zile este justificat de faptul că cele mai multe fistule se închid spontan, sau după:

- re poziționarea tubului de dren și creșterea presiunii de aspirație la - 35 cm H<sub>2</sub>O;
- instilarea intrapleurală a 50-60 ml de sânge proaspăt, recoltat de la pacient.

Dacă fistula persistă mai mult de 7 zile se recurge la tehnici medicale (pleurodeză prin instilare de talc steril sau soluție de fibrină sau „cleiuri” pe bază de cianoacrilati) ori chirurgicale (sudură sau rezecție urmată de scarificarea pleurei prin toracotomie sau toracoscopie).

d) **Pleurodeza medicală.** Măsuri de provocare a simfizei pleurale sunt luate în considerație numai la un al doilea episod de pneumotorax spontan idiopatic, cel puțin jumătate dintre bolnavi nerecidivând. Pentru obliterarea spațiului pleural se utilizează instilarea unor agenți iritanți ca soluție de tetraciclină (0,5-1,0 g în 50-100 ml ser fiziologic), sânge proaspăt recoltat de la bolnav (50 ml), pudrajul cu talc steril ș.a.

e) **Intervenții chirurgicale.** Tratamentul chirurgical are un câmp larg de aplicație în pneumotoraxul spontan, fie sub forma clasică, pe torace deschis (toracotomie), fie, din ce în ce mai frecvent, pe toracoscop. Intervențiile cele mai frecvente sunt: toracotomie minimă cu drenaj aspirativ al aerului și lichidelor patologice (sânge, puroi) din cavitatea pleurală; toracotomia urmată de măsuri vizând obliterarea spațiului pleural (sutura fistulei, abraziunea pleurală cu meșe de tifon, pleurectomia parietală); toracotomia cu exereza teritoriilor segmentare sau lobare în care se găsesc leziuni care au generat perforația pleurală („blebs”-uri, bule de emfizem pulmonar, chisturi aeriene etc.).

f) **Kineziterapia.** Kineziterapia face parte integrantă din planul de măsuri curative și recuperatorii în majoritatea bolilor pleurei, inclusiv pneumotoraxul spontan. Ea urmărește evitarea formării de aderențe și simfize întinse conducând la hipo- sau imobilitatea hemitoracelui și conservarea maximală a funcției respiratorii a plămânului.

**Conduita terapeutică** se adaptează formei clinice a bolii. În majoritatea cazurilor de pneumotorax spontan primitiv soluția de continuitate pleurală se închide spontan prin colabarea plămânului, astfel încât măsurile terapeutice

vizează rezolvarea simptomelor și semnelor reziduale, prevenirea complicațiilor și recidivei și recuperarea completă a bolnavului. Problemele terapeutice speciale ridică numai cazurile cu fistule largi și reexpansiune dificilă a plămânului, reacții lichidiene importante ale pleurei sau pneumotorax sufocant.

Volumul de aer acumulat în pleură și gradul deplasării organelor mediastinale constituie un prim criteriu de opțiune în favoarea unei terapii conservatoare sau dimpotrivă active. Reducerea cu cel mult 20% a volumului plămânului este, în general bine tolerată și afectează în mică măsură capacitatea fizică a pacientului. În asemenea cazuri nu sunt indicate măsuri active, ci numai tratament simptomatic (antalgice, tranchilizante) și o urmărire radiologică periodică a resorbției aerului din pleură care conduce în 2-3 săptămâni la reexpansiunea completă a plămânului. Deseori spitalizarea nu este necesară și nici întreruperea prelungită a activității profesionale. La cazurile mai numeroase, la care volumul pulmonar este redus cu peste 20%, resorbția spontană a aerului reclamă între 1,5 și 3 luni, fapt care justifică aplicarea unor măsuri terapeutice destinate să accelereze reexpansiunea plămânului și să evite complicațiile rezultate din iritația prelungită a seroasei pleurale (reacții lichidiene, pahipleurite reziduale). În aceste cazuri este indicată *exsufflația decompresivă*, deseori suficientă la cazurile cu colaps mediu (20-25%), pentru a facilita resorbția totală a aerului și acolarea pleurelor sau *toracotomia minimală* cu drenaj pe sondă Pezzer și sifonaj sub apă. Nu există un acord unanim asupra limitelor indicației toracotomiei cu drenaj sub apă al colecției gazoase pleurale (tabelul II). Unii autori recomandă sistematic, la toate cazurile cu volum mediu sau mare al pneumotoraxului, iar alții numai în cazuri selecționate cu pneumotorax recidivat, fistulă bronhopleurală persistentă, pneumotorax sufocant, colaps pulmonar rău tolerat sau profesii cu risc în caz de recidivă, ca aviatorii sau șoferii.

TABELUL II

**Indicațiile drenajului pe sondă a cavității pleurale în pneumotoraxul spontan**

---

Pneumotorax sufocant
Dispnee persistentă
Pneumotorax voluminos (20%)
Colaps pulmonar în creștere
Plămân cu leziuni evidente radiologic
Lichid în pleură
Pneumotorax contralateral anterior
Ventilație mecanică (IPPV)*
Pneumotorax bilateral

---

\* Presiune intermitent pozitivă.

În favoarea primei atitudini se invocă benignitatea intervenției, rapiditatea reexpansiunii plămânului (24-48 ore), evitarea complicațiilor și constituirea unei simfize pleurale (cicatriceale) care previn recidivele. După alte păreri, incidența recidivelor este identică la toate cazurile tratate conserva-

tor, prin simplă exsuflație decompresibilă sau prin toracotomie minimală cu drenaj, iar proporția cazurilor care recidivează după un prim accident pleural (20-30%) nu justifică aplicarea „ab initio” a unei metode chirurgicale.

Ținându-se cont de faptul că reexpansiunea rapidă a plămânului obținut prin toracotomie cu drenaj constituie totuși un important avantaj sub aspectul evitării complicațiilor și accelerării recuperării, practicarea ei sistematică tinde să se generalizeze. Experiența a arătat că aspirația continuă asociată drenajului sub apă nu este, în majoritatea cazurilor, necesară. Ea se impune însă în cazul persistenței fistulei și a spațiului aerian pleural. Dacă aspirația continuă nu își verifică eficiența în circa o săptămână de la instituirea ei, este indicată rezolvarea chirurgicală a cazului prin toracotomie cu sutura fistulei, obliterarea spațiului pleural sau rezecția segmentului sau locului lezat.

În *recidivele* pneumotoraxului spontan, care apare de regulă în primul an după episodul inițial, este indicată tentativa de a oblitera spațiul pleural prin repetarea toracotomiei minime cu drenaj la care se asociază instilarea în pleură de agenți chimici sau biologici cu efect iritant și inductor al simfizei pleurale. După trei recidive unilaterale este indicată toracotomia cu pleurectomie parietală, intervenție care conduce, în marea majoritate a cazurilor, la obliterarea definitivă a spațiului pleural și care nu antrenează decât o reducere minimă a funcției respiratorii.

*Pneumotoraxul* spontan este considerat drept *cronicizat* dacă reexpansiunea plămânului nu este încă obținută după 3 luni sau mai mult de la tratament. Cauza cronicizării rezidă de regulă în persistența comunicării bronhopleurale datorită aderențelor pleurale care se opun colabării plămânului, dimensiunii mari și structurii particulare a fistulei (de ex. chist congenital rupt) sau multiplicității perforațiilor pleurei (de ex. în emfizemul generalizat). Alteori pleura viscerală se îngroașă și devine rigidă, iar plămânul inexpanșibil datorită stării inflamatorii prelungite, mai ales atunci când există și revărsate lichidiene pleurale. Tratamentul pneumotoraxului spontan cronicizat este de asemenea chirurgical (sutura fistulei, decorticarea pulmonară, rezecții pulmonare parțiale).

În cazurile de *pneumotorax spotan secundar*, preexistența unei boli pulmonare conferă accidentului pleural un caracter de gravitate clinică ce impune spitalizarea imediată a bolnavului și măsuri de urgență pentru combaterea și prevenirea insuficienței cardiorespiratorii. La bolnavii cu emfizem pulmonar sau fibroze pulmonare fistulele bronhopleurale pot fi de mari dimensiuni și cu tendință redusă la închidere spontană, fapt care impune drenajul pe sondă, cu aspirație continuă asociată; în caz de insucces după circa o săptămână, devine necesară o intervenție chirurgicală pentru închiderea fistulei și delimitarea pleurei, intervenție nelipsită de riscuri datorită funcției pulmonare reduse. *Pneumotoraxul traumatic* produs prin fracturi costale, emfizemul interstițial discret sau rupturi ale traheei, bronhiilor sau esofagului, necesită drenaj aspirativ continuu, măsuri de terapie intensivă și tratament chirurgical adaptat fiecărei situații.



În *stafilocociile pleuropulmonare* și în pneumoniile abcedate cu germeni gramnegativi, pneumotoraxul spontan este rezultatul necrozei piogene a parenchimului subpleural și are de la început caracter de piopneumotorax care necesită drenaj chirurgical, tratament chimioantibiotic și măsuri de terapie intensivă. În general, marea majoritate a cazurilor cu pneumotorax spontan secundar necesită toracotomie cu drenaj aspirativ continuu, destinat să evacueze atât aerul cât și exsudatele pleurale. Reexpansionarea plămânului se produce în general lent.

În *pneumotoraxul sufocant* (hipertensiv) dispneea, hipoxemia și hipertensiunea pleurală ating o intensitate care conferă măsurilor terapeutice de urgență o importanță vitală. Exsuflația decompresivă și imediată, cu mijloace aflate la îndemână și în continuare sau, când este posibil, de la bun început, drenajul aspirativ continuu pe sondă sunt indicate drept conduită sistematică.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- LIGHT R.W. – Pleural Diseases, Williams & Wilkins, 1995.
- NAUNHEIM K.S. et al. – Safety and efficacy of video-assisted thoracic surgical techniques for the treatment of spontaneous pneumothorax, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1995, 109, 1198.
- NELTON L.J. et al. – Incidence of spontaneous pneumotorax in Olmsted Country, Minnesota, 1950, 1974, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1979, 120, 1379.
- O'ROUKE J.P. et al. – Civilian spontaneous pneumotorax: treatment options and long term results, *Chest*, 1989, 96, 1302.



## EMPIEMELE PLEURALE

Prof. Dr. I.P. STOICESCU

Generalități. Definiție. Clasificare .....	533	Explorări paraclinice .....	538
Etiologie .....	534	Diagnostic .....	540
Patogenie .....	535	Evoluție. Complicații .....	540
Morfopatologie .....	536	Tratament .....	541
Tablou clinic .....	537	Bibliografie selectivă .....	544

## GENERALITĂȚI, DEFINIȚIE, CLASIFICARE

Empiemele pleurale (sau pleureziile purulente) sunt definite ca afecțiuni ce se caracterizează prin acumularea de lichid purulent în spațiul pleural. Afecțiunea este cunoscută de asemenea și sub termenul de pitorax sau abces pleural. Aspectul purulent al lichidului pleural, adesea gros, cremos, în care examenul citologic pune în evidență predominanța polinuclearelor și examenul bacteriologic demonstrează prezența florei microbiene sau parazitare, se asociază cu un sindrom toxic-septic.

Empiemele pot fi clasificate pe baza criteriilor clinice, radiologice, evolutive, patogenice, bacteriologice etc. Împărțirea cea mai utilă, sub aspect practic este în empieme primitive și secundare.

Empiemele *primitive* sunt colecții purulente în cavitatea pleurală care nu au nici o legătură aparentă cu o altă cauză determinantă, de tipul intervențiilor chirurgicale pe torace, fistule pleurobronșice, traumatisme toracice etc., și care se dezvoltă ca rezultat al localizărilor primitive a infecției la nivelul pleurei, fără a exista soluții de continuitate ale acesteia sau afecțiunii de vecinătate (pneumonii, abcese subfrenice, neoplasme etc.).

Empiemele *secundare* apar în contextul evoluției altor efectiuni (parameta pneumonice, postoperatorii, post-traumatice etc.).

La adult în aproximativ 55% din cazuri infecțiile pleurale sunt secundare unor infecții ale parenchimului pulmonar. La copii procentul se ridică la 75%.

Există o diferență semnificativă între empiemele primitive și secundare în privința spectrului florei microbiene izolate, ceea ce creează și implicații terapeutice specifice.

## ETIOLOGIE

Empiemele pleurale recunosc în marea lor majoritate o etiologie *infecțioasă bacteriană* și în cazuri mult mai rare *fungică* sau *parazitară*.

Principalele specii bacteriene implicate în etiologia empiemelor sunt grupate în tabelul I.

TABELUL I

<i>Bacterii aerobe</i>	<i>Bacterii anaerobe</i>
Streptococi	Fusobacterii
Stafilococi	<i>Bacteroides fragilis</i>
Colibacili	Peptococi
<i>Proteus</i>	Veillonela etc.
<i>Klebsiella</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Bacili tifici	
Micobacterii tuberculoase	

Incidența empiemelor cu streptococi s-a redus foarte mult față de trecut, cele cu *Streptococcus pneumoniae* au dispărut aproape complet.

Probleme deosebite pun încă empiemele cu stafilococi. Acestea sunt mai frecvente în ultima vreme, fiind întâlnite în special la copii. Uneori empiemele pleurale sunt produse de stafilococi „de spital”, polichimiorezistenți.

Tot mai frecvent din empiemele pleurale sunt izolate endobacteriacee (*E. coli*, *proteus*, *Klebsiella* etc.) și *Pseudomonas aeruginosa*, a căror prezență impune măsuri terapeutice speciale.

Incidența izolării bacteriilor aerobe în caz de empiem variază în limite destul de largi, așa cum rezultă din tabelul II.

TABELUL II

Incidența izolării unor germeni aerobi în caz de empiem

- Stafilococi	- 17-45%
- Enterobacterii	- 13-56%
- Streptococi, inclusiv <i>S. pneumoniae</i>	- 4-26%

Alte bacterii aerobe sunt mai puțin comune. Empiemele tuberculoase, categorie etiologică importantă înainte de era tuberculostatică, nu mai reprezintă în prezent decât rareori cauza empiemelor pleurale; ele se produc prin transformarea unei pleurezii serofibrinoase sau deversarea de conținut cazeos din focare tuberculoase subpleurale.

Dispersia mare a rezultatelor bacteriologice se explică, în mare parte, prin modalitățile diferite de prelucrare a produsului patologic, prin tehnicile

neadecvate de recoltare și transport la laborator și prin folosirea unor metode inadecvate de detectare a bacteriilor anaerobe. În condiții tehnice corecte, empiemele „sterile” sunt rare.

Prezența *germenilor anaerobi* în empiemele pleurale este semnalată în ultima vreme tot mai frecvent, motiv pentru care importanța acestor bacterii în patologia pleurală a fost reconsiderată.

Adoptarea unor metode adecvate de recoltare și prelucrare în scopul prezervării viabilității germenilor anaerobi duce la izolarea acestora într-un procent care ajunge până la 75%. De multe ori se izolează floră asociată, dar în 35% din cazuri se constată numai prezența florei microbiene anaerobe.

Speciile de germeni anaerobi mai frecvent izolate sunt: *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium necroforum*.

### PATOGENIE

Majoritatea empiemelor sunt secundare unui alt proces infecțios.

Principalele focare inițiale și mecanismul prin care se însămânțează pleura sunt sintetizate în tabelul III.

TABELUL III

Focarele inițiale și modalități de însămânțare pleurală

Empiem	Sursa	Modalități de însămânțare pleurală
Primitiv	Bacteriene	Embolizare septică
Secundar	Focare pulmonare	
	– pneumonii	
	– bronhopneumonii	
	– bronșiectazii	
	– abcese pulmonare	Contiguitate-efracție
	– infarct pulmonar	
	– neoplasm infectat	
	– tuberculoză	
	Focare extrapulmonare	
	– flegmoane parietale	
	– osteocondrite	Contiguitate-efracție
	– osteomielite de coastă	
	– infecții mediastinale	
	– abces subfrenic	
	– infecții la distanță	Embolie septică
	Traumatisme toracice	Hemitorace infectat
	Intervenții chirurgicale	Suprainfecție

În funcție de focarul inițial infecția pleurală cu germeni anaerobi se realizează, preferențial, cu anumite specii bacteriene. În tabelul IV sunt menționate focarele inițiale de infecție și germenii care produc infecții cu germeni anaerobi, în funcție de frecvența izolării lor în circumstanțele menționate.

TABELUL IV

## Germenii anaerobi izolați în funcție de focarul inițial

Focar inițial	Germeni
Aspirație	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peptostreptococ + Peptococ</li> <li>- Fusobacterium nucleatum</li> <li>- Streptococ microaerofil</li> <li>- Bacteroides melaninogenicus</li> <li>- Bacteroides fragilis</li> </ul>
Amigdalită - amigdalectomie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fusobacterium necroforum</li> </ul>
Gingivite - extracții	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peptostreptococ - peptococ</li> <li>- Bacteroides melaninogenicus</li> <li>- Fusobacterium nucleatum</li> </ul>
Otite - otomastoidite	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bacteroides fragilis</li> <li>- Peptostreptococ - peptococ</li> </ul>
Bronșiectazii	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fusobacterium</li> <li>- Peptostreptococ - peptococ</li> </ul>
Traumatism toracic	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clostridium</li> <li>- Peptostreptococ - peptococ</li> </ul>
Infecții peritoneale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peptostreptococ - peptococ</li> </ul>

Se constată astfel că pneumoniile și empiemele generate de aspirație sunt dominate de peptostreptococi și *Fusobacterium nucleatum*. Sursa de infecție cea mai frecventă pentru determinările pleuropulmonare cu *Fusobacterium necroforum* sunt amigdalele. Empiemele post-operatorii și post-traumatice sunt mai frecvent date de *Clostridium* sau peptostreptococi, iar cele care recunosc ca sursă infecția pelvină sunt provocate în special de *Fusobacterium necroforum* sau coci grampozitivi anaerobi (peptostreptococi sau peptococi).

În afară de condițiile locale (structura morfofuncțională a pleurei permițând reacția rapidă și brutală a agresiunilor infecțioase), în dezvoltarea empiemelor pleurale intervin caracterul și patogenitatea germenilor agresori și terenul deficitar sau bolile asociate (alcoolism, diabet zaharat, ciroză, condiții cu imunodepresie).

## MORFOPATOLOGIE

Modificările anatomopatologice diferă în funcție de stadiul de dezvoltare al empiemelor. Introducerea pe scară largă a puncției biopsice ca investigație a pleureziilor a oferit posibilitatea aprecierii mai exacte a modificărilor ce survin în contextul evoluției procesului infecțios. Astfel, procesul patologic se dezvoltă în 3 stadii: de difuziune, de colecție și de închistare.

Stadiul *inițial* sau stadiul de *difuziune* se caracterizează prin fenomene inflamatorii în care seroasa pleurală apare edemațiată și congestionată; ca element caracteristic este descuamarea mezoteliului cu realizarea unor zone denudate acoperite cu exsudat fibrinos gălbui. În această perioadă, lichidul

apare adesea serocitrin, ușor tulbure, semn că nu au început încă fenomenele de liză celulară. Totuși, examenul microscopic al lichidului arată un aspect citomorfologic în care, pe lângă mezoteliile descuamate, se găsesc cu predominanță granulocite neutrofile, cu fenomene de citoliză și germeni microbieni fagocitați. Lichidul în această fază este fluid, de obicei liber în marea cavitate pleurală, iar pleura suplă. Leziunea pulmonară subiacentă, atunci când există, este în plină evoluție. Stadiul corespunde direct din punct de vedere clinic unui tablou infecțios acut cu indicație de tratament medical. Lipsa de transformare purulentă a lichidului în această fază poate crea falsa impresie că este vorba de o pleurezie cu „lichid clar“ care necesită o altă atitudine terapeutică. Un tratament medical bine condus poate duce la vindecarea fără sechele a empiemelor descoperite, în acest stadiu.

Stadiul următor, așa-zis de *colecție*, reprezintă etapa propriu-zisă de transformare purulentă a lichidului pleural. Acesta devine franc purulent și mai consistent. Microscopic se evidențiază dominanța aproape în exclusivitate a granulocitelor neutrofile și mezoteliilor intacte și alterate.

Caracteristic pentru evoluția empiemelor este închistarea rapidă prin crearea de zone de simfiză; aceasta se constituie relativ precoce prin adeziunea fibrinoasă dintre cele două pleure, viscerală și parietală, liantul fiind constituit de stratul de fibrină exsudat. Nefiind încă vorba de organizare fibrinoasă (adeziune fibroasă) simfiza poate fi reversibilă fie spontan, fie prin introducerea de fibrinolitice în cavitatea pleurală.

Stadiul următor, de *închistare* propriu-zisă, se caracterizează prin constituirea unor „pungi“ pleurale delimitate de simfiză. Pleura în vecinătatea acestei pungi apare îngroșată, edemațiată, cu transformare fibroasă. Pereții pungii propriu-zise suferă transformări datorate procesului infecțios cronic, transformări ireversibile de tip fibros care realizează rigiditatea pleurelor.

## TABLOU CLINIC

**Debutul**, de obicei insidios, este legat de faptul că majoritatea empiemelor sunt *secundare* unor procese infecțioase bronhopulmonare. Adesea, pe fondul unei evoluții aparent favorabile a procesului pulmonar, fenomenele acute inițiale reapar, marcând debutul empiemului.

Empiemele *primitive* debutează acut, zgomotos, cu dureri toracice intense, tuse seacă, febră în platou, alterarea importantă a stării generale. Pacientul adoptă adesea o poziție antalgică căutând să limiteze mișcările respiratorii.

La bătrâni și tratați, debutul poate fi atipic și înșelător cu afebrilitate, dureri toracice moderate, tuse fără expectorație și declin progresiv al stării generale.

În **perioada de stare** bolnavul prezintă dureri toracice, febră, tuse seacă și dureroasă, la care de adaugă dispneea. Febra este de obicei mare (39-40°), cu frisoane și modificări generale: transpirații, facies pământiu, inapetență, slăbire, oligurie.

Apariția expectorației abundente, adeseori fetidă, semnalează efracția pleurei viscerale și constituirea fistulei pleurobronșice.

Examenul obiectiv toracic descoperă matitatea francă, abolirea vibrațiilor vocale și a murmurului vezicular, semne care indică existența unui revărsat pleural. Uneori mai pot fi prezente edeme ale peretelui toracic – în zona de matitate – și adenopatie axilară. Confirmarea pleureziei purulente se face prin puncție pleurală.

## EXPLORĂRI PARACLINICE

Investigațiile paraclinice și în special examenul radiologic, puncția pleurală și examenul citobacteriologic sunt principalele verigi de susținere a diagnosticului.

**1. Examenul radiologic**, efectuat obligatoriu de față și de profil, precum și examenul tomografic, când se bănuiesc determinări simultane parenchimatoase pulmonare, precizează topografia și volumul aproximativ al colecției lichidiene pleurale.

Aspectul radiologic, în cazul în care pleurezia este *liberă în marea cavitate*, constă într-o opacitate omogenă, bine delimitată spre parenchimul pulmonar, situată bazal extern, ocupând sinusul costodiafragmatic și descriind pe examenul radiologic de față, în porțiunea superioară, o curbă cu concavitatea către hil, conturul fiind șters în zona acestei linii (fig. 1).

În cazul în care cantitatea de lichid este mai mare, mediastinul apare deplasat spre partea sănătoasă.

Pleurezia purulentă are tendința rapidă spre închistare, așa încât aspectul clasic, de revărsat pleural, este rar întâlnit.

În cazul *închistării*, limita superioară a opacității devine convexă, bombând către parenchimul pulmonar (fig. 2). Închistarea se produce cel mai frecvent la baza plămânului dar pot apărea închistări cu localizări diverse, de preferință în zonele dorsale, paravertebrale și interscizurale. Uneori cloazonările multiple delimitează mai multe pungi care pot comunica între ele.

Aspectul acestor opacități, uneori de forma unui menisc, sub tensiune, creează adesea confuzii cu formațiuni tumorale pulmonare, pleurale sau ale peretelui toracic (fig. 3, 4).

Datorită tensiunii lichidului, imaginea clasică „în picătură” nu se mai formează, făcând dificilă discriminarea dintre o pleurezie închistată și o formațiune tumorală pulmonară sau pleurală.

Apariția unei imagini hidroaerice atestă cu certitudine o fistulă pleuro-pulmonară, dacă nu s-au efectuat în prealabil puncții pleurale, sursă posibilă de aer în cavitatea pleurală.

Examenul radiologic în poziția culcat, manevră efectuată pentru a stabili prezența lichidului în cavitatea pleurală, poate crea confuzii în cazul pleureziilor purulente, întrucât datorită închistării frecvente, imaginea radiologică nu se modifică (mobilizează).





Fig. 1 – Pleurezie liberă în „marea cavitate”.

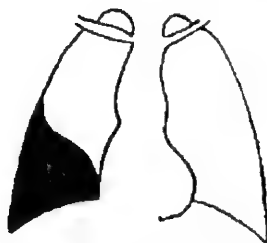


Fig. 2 – Pleurezie închistată în marea cavitate.

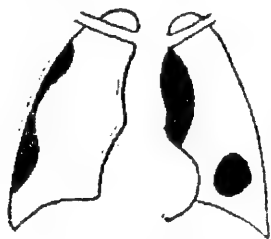


Fig. 3 – Pleurezie „în picătură”.



Fig. 4 – Pleurezie închistată intrascizural „în mustăți de husar”.

**2. Puncția pleurală** este elementul esențial pentru diagnostic, precizând existența lichidului în cavitatea pleurală, precum și aspectul acestuia. Recoltarea probelor pentru examenul bacteriologic necesită precauții suplimentare.

Puncția se face în plină matitate, preferându-se folosirea unor ace mai groase și suficient de lungi întrucât peretele toracic poate fi îngroșat prin edem sau/și depozite fibrinoase, iar lichidul este cremos și are vâscozitate crescută.

Se preferă ca puncția să evite zonele cele mai declive ale opacității, deoarece în aceste zone se adună de obicei reziduuri dense greu de evacuat prin ac.

Când pe ac nu se aspiră lichid și totuși există suspiciunea unui empiem, cu acul plasat în plină opacitate, se introduce o cantitate mică de ser fiziologic sau xilină în scopul fluidifierii lichidului, după care se aspiră din nou. Fără a efectua această manevră, lichidul care este de obicei de consistență crescută, nu poate fi evacuat.

Aspectul lichidului extras poate fi tulbure, purulent cremos, verzui, ciocolatiu sau hemoragic. De asemenea lichidul poate fi inodor sau fetid. Fiecare din aspectele menționate poate fi un element de orientare diagnostică.

**3. Examenul bacteriologic** din lichid constituie elementul de bază al diagnosticului și stabilirii conduitei terapeutice.

Recoltarea de probe pentru examenul bacteriologic, microscopic și în cultură, în anaerobioză, este obligatoriu în cazul empiemelor pleurale. Chiar în situația în care examenul bacteriologic în anaerobioză nu poate fi efectuat, însăși evidențierea germenilor la examenul microscopic și absența creș-

terii acestora în culturi efectuate în aerobioză ridică suspiciunea de infecție cu bacterii anaerobe.

În plus, aspectele morfologice evidențiate de examenul microscopic asociate cu lipsa creșterii în aerobioză, sugerează existența unei infecții cu germeni anaerobi de tipul fusobacterium, bacteroides, peptococi etc.

În condițiile semnalate, fetiditatea produsului constituie un element de certitudine pentru diagnosticul de infecție cu bacterii anaerobe.

**4. Examenul citomorfologic** al lichidului evidențiază prezența în număr mare a polimorfonuclearelor intacte sau degenerate.

**5. Alte investigații paraclinice.** Hemoleucograma arată de obicei un grad variabil de anemie, hiperleucocitoză – adesea peste  $20\,000/\text{mm}^3$  – cu predominanța polimorfo nuclearelor (80-90%) și VSH mult mărită.

## DIAGNOSTIC

**Diagnosticul pozitiv.** În stadiul de difuziune, de constituire a empiemului, de obicei nu sunt suficiente elemente de susținere a diagnosticului. De abia după 36-48 ore, când apare colecția lichidiană, diagnosticul poate fi suficient pe baza datelor clinice și radiologice, puncția pleurală urmând să confirme caracterele revărsatului pleural.

Adesea pleureziile închistate necesită fixarea locului de puncție prin reperare radiologică prealabilă. Apariția expectorației sau a unei vomici nete, precum și a unei imagini radiologice hidroaerice pledează pentru constituirea unei fistule pleurobronșice.

Existența fistulei pleurobronșice poate fi confirmată prin introducerea de albastru de metilen 1% în cavitatea pleurală, urmărindu-se eliminarea acesteia prin spută, în caz de existență a unei fistule pleurobronșice.

**Diagnosticul diferențial.** Imaginea radiologică polimorfă dată de procesele de cloazonare și de închistare obligă adesea la diagnosticul diferențial cu formațiuni tumorale, chisturi hidatice, pahipleurită, pneumonii etc. Diagnosticul diferențial este similar cu cel al pleureziilor închistate, indiferent de etiologia lor.

## EVOLUȚIE. COMPLICAȚII

Complicațiile apar în general drept consecință a pierderii momentului optim de intervenție terapeutică sau a adoptării unor mijloace terapeutice inadecvate.

**Local empiemul** se poate complica cu *fistula pleurobronșică* sau mult mai rar *pleuroparietală*. În cazul fistulei pleurobronșice vehicularea unei cantități mari de lichid pleural prin arborele bronșic, poate avea ca rezultat *însămânțarea parenchimului pulmonar*, sau *suprainfecția cavității pleurale* cu alți germeni decât cei inițiali.

La **distanță** pot apărea *metastaze septice* la nivelul altor seroase sau chiar septicemie. Sindromul toxicoseptic inițial precum și evoluția cronică a

unor empieme au ca rezultat dezvoltarea unor *complicații generale* de tipul anemiei secundare septico-toxice, amiloidozei, denutriției.

## TRATAMENT

Rapiditatea dezvoltării procesului patologic în caz de empiem pleural, impune de cele mai multe ori adoptarea unor măsuri terapeutice urgente, chiar înainte de a cunoaște rezultatul examenului bacteriologic.

Obiectivele tratamentului sunt combaterea infecției locale și generale precum și asigurarea reexpansiunii pulmonare cu minimum de sechele.

Condițiile pe care trebuie să la îndeplinească acest tratament sunt:

- să fie instituit cât mai rapid, înainte de apariția complicațiilor;
- să fie adaptat factorului etiologic și ghidat de examenul bacteriologic al lichidului;
- să fie corect condus în ceea ce privește asocierea medicamentelor și stabilirea duratei optime de administrare;
- să nu fie toxic pentru organism, sau cât mai puțin toxic;
- să asigure vindecarea fără sechele anatomice sau funcționale.

1. **Tratamentul antibiotic general.** Administrarea antibioticelor pe cale generală are indicație absolută pentru empiemele pleurale surprinse în faza de constituire, de difuziune; tratamentul antibiotic vizează atât infecția pleurală cât și celelalte localizări ale infecției. Odată constituită pahipleurita, penetrația antibioticelor în cavitatea pleurală este mult diminuată în cazul administrării lor pe cale generală, ceea ce impune alte variante de tratament.

În cazul infecțiilor cu *germeni aerobi* evidențierea acestora prin examenul bacteriologic precum și stabilirea spectrului de sensibilitate orientează corect asupra alegerii antibioticului.

Probleme deosebite pun infecțiile cu stafilococi rezistenți sau cu germeni oportuniști de tipul *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* ș.a. În astfel de situații antibiograma bacteriilor izolate din lichidul pleural este singura în măsură să stabilească antibioticul adecvat.

Tratamentul empiemelor cu *germeni anaerobi* se detașează ca importanță în cazul empiemelor pleurale, frecvența și gravitatea acestor infecții fiind cu mult mai mare decât a celor cu germeni aerobi.

Diagnosticul de infecție cu germeni anaerobi este facilitat de fetiditatea lichidului pleural la care se adaugă polimorfismului microbial evidențiat pe frotiu și lipsa dezvoltării germenilor în condiții de aerobioză.

Bacteriile anaerobe au un spectru de sensibilitate cunoscut și relativ constant.

Tabelul V ilustrează spectrul de sensibilitate al principalilor germeni anaerobi.

Penicilina G, metronidazolul și cloramfenicolul sunt folosite ca medicamente de elecție pentru tratamentul empiemelor cu anaerobi. Această opțiune este explicată de eficacitatea satisfăcătoare a acestor antibiotice, și de acce-

TABELUL V

## Spectrul de sensibilitate a germenilor anaerobi la unele medicamente

Antibiotic	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Bacteroides. Alte specii</i>	<i>Fusobacterium</i>	<i>Stafilococcus</i>	<i>Peptostreptococcus</i>	<i>Peptococcus</i>	<i>Bac. gr. + nesporulate</i>
Penicilina	R	R±	PS	S	S	PS	S
Oxacilina	R	R±	PS	S	S	PS	S
Ampicilina	R	R±	PS	S	S	PS	S
Amoxicilină + acid clavulanic	S	S	S	S	S	PS	S
Macrolide	PS	PS	PS	S	S	PS	S
Cloramfenicol	S	S	S	S	S	PS	S
Lyncomicina	R±	S	S	S	S	PS	S
Clyndamicina	S	S	S	S	S	PS	S
Tetraciline	R±	R±	PS	PS	R±	R±	PS
Metronidazol	S	S	S	PS	R±	R±	PSR

## Legenda:

R – rezistent, R ± – multe tulpini rezistente, PS – parțial sensibil, S – sensibil

sibilitatea dificilă la clyndamicină, lyncomicina și unele cefalosporine (Cefaloridina, Cefoxitina). Chiar când sunt disponibile, efectele lor secundare, mult mai frecvente, și costul ridicat obligă la utilizarea de preferință a penicilinei, metronidazolului sau cloramfenicolului ca tratament inițial.

De subliniat că aminoglicozidele (streptomicina, kanamicina și gentamicina) sunt total lipsite de eficacitate împotriva bacteriilor anaerobe; ele pot avea chiar un efect defavorabil prin distrugerea în masă a bacteriilor aerobe facilitând prin acesta dezvoltarea germenilor anaerobi. Aminoglicozidele pot fi prescrise în caz de empiem pleural produs de asocierea florei anaerobe cu cea aerobă.

Prin efectul lor nefrotoxic, aminoglicozidele pot agrava determinările renale frecvent întâlnite în infecțiile cu anaerobi.

În privința dozei și duratei de administrare tratamentul empiemelor implică anumite particularități. În faza de constituire și în faza de colecție asocierea tratamentului pe cale generală cu cel local este obligatoriu. Odată constituită pahipleurita, dezvoltarea țesutului fibros puțin vascularizat se opune pătrunderii în cavitatea pleurală a antibioticelor administrate pe cale generală. În aceste condiții, în fazele tardive ale empiemelor, tratamentul local se situează pe primul plan, administrarea medicamentelor pe cale generală având cel mult un rol secundar.

Doza de penicilină recomandată este ordinul a 10-20 megaunități/zi administrate în perfuzii endovenoase, preferabil fracționate în două perfuzii de

câte 3-4 ore la interval de 12 ore. Dacă nu sunt posibile 2 perfuzii, doza totală se administrează într-o singură perfuzie matinală completându-se cu 800 000-1 200 000 u procain – penicilină (Efitard), la 12 ore.

În funcție de severitatea și particularitățile fiecărui caz se poate administra asociat și metronidazol, în special când se suspectează o infecție cu bacterii de tipul *Bacteroides fragilis*. Doza de metronidazol este de 2 g/zi/per os sau perfuzabil.  $\beta$ -lactaminele asociate cu ac. clavulanic sunt agreate chiar dacă este vorba de germeni de tipul *bacteroides fragilis*.

Cloramfenicolul deși are o folosire extrem de limitată în infecții, în empiemul pleural cu germeni anaerobi este eficace și este frecvent recomandat, acoperind un spectru de sensibilitate bacteriană foarte mare.

Alte antibiotice sau chimioterapice sunt apreciate și în prezent, ca medicație „de rezervă“, utilizarea fiind extrem de utilă în cazul în care medicația de elecție nu poate fi administrată din diverse motive.

Durata tratamentului antibiotic se stabilește în funcție de evoluția procesului infecțios local; de regulă se continuă până la dispariția lichidului purulent sau până la stabilizarea radiologică și dispariția purulenței lichidului.

2. De aceeași importanță, dacă nu mai mare, este **tratamentul local** care are ca prim obiectiv evacuarea puroiului, sterilizarea pleurei, prevenirea constituirii cloazonărilor și simfizelor, a pahipleuritei și fistulei pleuro-bronșice sau pleuro-parietale.

De regulă tratamentul antibiotic corect nu reușește să sterilizeze focarul infecțios pleural, atâta timp cât nu se asigură drenajul cavității pleurale pe cale medicală sau chirurgicală.

*Puncția pleurală pentru evacuarea puroiului*, efectuată cu ac suficient de gros în faza de constituire a colecției, este adesea suficientă atunci când se asociază tratamentului general. Introducerea locală de antibiotice este obligatorie, fiind unul din mijloacele esențiale de combatere a procesului infecțios. Odată cu evacuarea colecției lichidiene se tentează aspirarea plămânului la perete.

La sfârșitul evacuării revărsatului pleural purulent sau numai puriform, este necesară efectuarea de spălătură pleurală cu substanțe antiseptice (cloramină 3% și/sau ser fiziologic), cu scopul diminuării densității agentului patogen și înlăturarea reziduurilor pleurale (sfacele, fibrină, puroi etc.).

Pentru fluidizarea conținutului și împiedicarea organizării fibrinei se pot introduce intrapleural enzime proteolitice (alfachemotripsină 50-150 mg sau streptokinază 200 mii unități), cu recomandarea evacuării conținutului pleural după o perioadă de 8 ore.

Puncțiile se repetă inițial zilnic, mărindu-se apoi intervalul între ele, în funcție de evoluția conținutului pleural și a simptomatologiei generale.

Unii autori recomandă *pleurotomia* cu drenarea cavității pleurale chiar în stadiile precoce ale empiemului. *Aspirația continuă* efectuată prin tubul de dren și spălătura pleurală largă cu introducerea de antibiotice ar constitui atitudinea terapeutică ideală.

În practică pleurotomia se indică în cazul în care după primele 2-3 pun-  
cții lichidul nu are tendință la scădere și de clarificare și starea generală nu  
se ameliorează.

Fistula pleurobronșică este în majoritatea cazurilor indicație de pleuro-  
tomie cu aspirație.

3. Este foarte greu să se stabilească cu precizie limita de la care o  
pleurezie purulentă nu mai poate fi rezolvată pe cale medicală necesitând  
soluții chirurgicale. Se admite că după 30 zile în care tratamentul medical  
nu rezolvă obiectivele propuse, boala trebuie considerată cronicizată, situație în  
care se indică asocierea **tratamentului chirurgical**.

În indicațiile pentru tratament chirurgical, trebuie avute în vedere, în  
egală măsură, pe lângă durata empiemului, evoluția clinică staționară sau ne-  
favorabilă, aspectul radiologic cu progresie către pahipleurită, persistența in-  
fecției stabilită prin controale bacteriologice etc.

Obiectivul tratamentului chirurgical este de eliminare a pungilor pleurale  
fie prin drenaj aspirativ, fie prin decorticare sau exereze pleuropulmonare,  
toracoplastii etc.

Kinetoterapia instituită în faze cât mai precoce este un adjuvant foarte  
prețios în tentativa de reducere a sechelelor funcționale date de constituirea  
simfizelor.

4. **Tratamentul profilactic** al empiemelor pleurale, astăzi când arsenalul  
antibiotic se îmbogățește cu noi produse, este un deziderat relativ ușor de  
realizat, cu condiția adoptării unei tactici terapeutice adecvate pentru focarele  
primitive de infecție.

## SINDROMUL MEDIASTINAL

Conf. **O. BERCEA**

Definiție .....	545	Tumori mediastinale .....	550
Etiologie .....	545	Adenopatii mediastinale .....	556
Patogeneză. Fiziopatologie .....	545	Alte boli și leziuni mediastinale .....	557
Manifestări clinice .....	546	Tratament .....	560
Diagnostic .....	548	Bibliografie selectivă .....	561

**Definiție.** Sindromul mediastinal este un sindrom radioclinic traducând dezvoltarea în spațiul conjunctiv mediastinal a unor procese patologice de etiologie variată care au drept trăsături comune mărirea umbrei radiologice a mediastinului și/sau perturbări de natură compresivă sau invazivă ale tranzițului fiziologic prin marile căi vasculare, aeriene, digestive și nervoase ale mediastinului.

**Etiologie.** Patologia mediastinală include următoarele grupe de afecțiuni: 1) tumori primitive sau metastatice; 2) adenopatii benigne sau maligne; 3) un grup heterogen cuprinzând boli inflamatorii (mediastinite), unele afecțiuni ale marilor vase (anevrisme) sau esofagului (megaesofag, diverticule), emfizemul și herniile mediastinale.

Convențional, patologia mediastinului nu include bolile cordului.

## PATOGENEZĂ. FIZIOPATOLOGIE

Patologia mediastinului este dominată de neoplaziile benigne și maligne având ca punct de plecare organe și țesuturi normale (timus, ganglioni limfatici, căi nervoase etc.) sau anomalii ale dezvoltării embrionare (disembriogeneză).

În cursul evoluției lor, tumorile mediastinale parcurg de regulă o fază de latență clinică, mai lungă pentru cele benigne și mai scurtă pentru cele maligne. Apariția manifestărilor clinice ale sindromului mediastinal corespunde de cele mai multe ori unui grad avansat de compresie și/sau invazie a căilor de tranziț care se găsesc în mediastin.

Stenoza extrinsecă a segmentului intratoracic al traheei nu influențează semnificativ fluxul ventilator decât atunci când diametrul conductului atinge dimensiuni milimetrice. Caracteristic este pentru stenozele fixe scăderea fluxului maximal atât în inspirație cât și în expirație. Dacă stenoza este variabilă (influențată de variațiile presiunii pleurale) scăderea fluxului expirator este dominantă. În repaus nu apar perturbări ale ventilației decât atunci când stenozele sunt foarte strânse.

Stenozarea unilaterală a bronșiilor primitive antrenează diminuarea fluxului aerian prin conductul afectat. Drept urmare depresiunea pleurală inspiratorie crește excesiv în inspirație determinând atracția mediastinului de partea bolnavă (semnul radiologic Holzkecht-Jacobson).

Circulația de întoarcere poate fi parțial sau complet blocată la nivelul venei cave superioare (sindrom cav superior) ceea ce creează stază venoasă bronhiocefalică și devierea fluxului sanguin în vena mamară internă, de unde retrograd poate ajunge pe căi colaterale în venele cave sub nivelul obstrucției. Dacă obstacolul este situat deasupra confluenței cu vena azigos calea colaterală este reprezentată de anastomozele venei mamare interne cu mica venă azigos superioară care conduce sângele în marea venă azigos. Dacă obstrucția blochează și confluența azigos-cavă sau numai vena cavă, dar sub nivelul confluenței azigos-cavă (intrapericardic), sângele venos ajunge pe căi anastomotice în afluenții venei cave inferioare (vene lombare ascendente, vena epigastrică profundă).

Circulația venoasă colaterală se evidențiază clinic la nivelul tegumentelor toracelui și abdomenului (vene turgescențe) cu particularități topografice dependente de sediul obstacolului (vezi și „Manifestări clinice”).

Mai puțin frecvente sunt anomalii ale circulației determinate de compresia sau invazia marilor vase arteriale mediastinale.

Tranzitul esofagian poate fi perturbat prin compresie și/sau invazia parietală (perturbarea peristaltice cu încetinirea tranzitului, reflux esofagian și/sau eso-bronșic).

Afectarea căilor nervoase motorii mediastinale are drept urmare pareza sau paralizia mușchilor aferenți. Astfel, paralizia unilaterală a diafragmului, prin interceptarea frenicului, determină ascensionarea inspiratorie a acestuia concomitent cu contracția (coborârea) hemidiafragmului indemn („respirație paradoxală”, semnul radiologic Kienboeck).

## MANIFESTĂRI CLINICE

Afecțiunile mediastinale pot avea o simptomatologie proprie, dependentă de natura procesului patologic (tumoră malignă, limfom malign, tuberculoză, sarcoidoză, tumoră benignă etc.) dar deseori săracă și nespecifică și o simptomatologie „de împrumut” traducând interesarea organelor și formațiunilor mediastinale compresate sau, în cele maligne, invadate.

**Compresiunea traheei** se manifestă prin dispnee de tip inspirator și expirator, tiraj suprasternal și supraclavicular, cornaj, jenă retrosternală, iar



cea a **bronșiilor mari** prin stridor inspirator și expirator, raluri bronșice, opresiune retrosternală și dispnee, uneori astmatiformă. Tusea produsă de compresiunea marilor conducte bronșice este de obicei uscată și zgomotoasă și poate avea o tonalitate metalică sau caracter bitonal ori convulsiv.

**Compresiunea esofagului** determină tardiv tulburări disfagice, deseori intermitente, cu senzația de oprire a bolului alimentar sau de contracție dureroasă la trecerea alimentelor. Regurgitațiile, vărsăturile și sughițul sunt relativ rare și survin în fazele avansate ale procesului morbid.

**Deplasarea și compresia arterelor mari** (aorta și ramificațiile ei) poate produce: pulsații suprasternale și supraclaviculare, suflu sistolic la focarul aortic și/sau la pulmonară, puls radial și/sau carotidian de amplitudine mică și, uneori, inegal și asincron la cele două membre superioare, hipotensiune arterială, indice oscilometric redus, insuficiență cardiacă (rar).

**Compresiunile venoase**, mai frecvente decât cele arteriale datorită lipsei de rigiditate a peretelui venos, interesează de regulă sistemul cav superior și se traduc prin: fenomene inconstante de stază venoasă cerebrală (cefalee, vâjâituri în urechi, epitaxis, insomnie sau somnolență și, eventual, tulburări vizuale), cianoza feței și membrelor superioare sau numai a buzelor și unghiilor, edem al gâtului sau cuprinzând și fața, umerii și partea superioară a toracelui (edem „în pelerină”) și circulație venoasă colaterală, a cărei topografie poate da indicații asupra sediului compresiunii. Astfel, *vena cavă superioară* poate fi blocată deasupra, sub, sau chiar la nivelul confluenței venei azigos. În prima situație staza interesează capul și membrele superioare (turgescență venoasă), iar circulația colaterală, puțin evidentă superficial, ia calea venelor mamare interne și intercostale ajungând în vena azigos. În a doua situație, de obstrucție intrapericardică a venei cave superioare, sângele trece retrograd prin vena azigos spre vena cavă inferioară, determinând o circulație colaterală vizibilă la baza toracelui. În sfârșit, blocarea concomitentă a venelor cavă superioară și azigos creează o stază venoasă importantă și o circulație colaterală intensă varicoasă, superficială și profundă, extinsă pe torace și partea superioară a abdomenului (de tip cavo-cav anazigotic). *Compresiunea venei cave inferioare* determină o circulație colaterală evidentă mai ales pe abdomen și la baza toracelui. Sindromul compresiunii venoase este deseori absent sau discret, formele lui marcate trădând de regulă un proces patologic avansat.

**Compresiunea canalului toracic** poate da naștere la pleurezii cu revărsate chiloase, sau foarte rar, sindromului Ménétrier (hiperestezie abdominală, a hemitoracelui și membrului superior stâng, pleurezie bilaterală, ascită și edeme ale membrelor inferioare).

**Tulburările neurologice** în sindromul mediastinal includ: dureri toracice, inconstante, variate ca tip (nevralgii intercostale, frenice sau cervicobrahiale, dureri cu punct fix, jenă sau opresiune retrosternală, dureri de tip anginos); tulburări laringiene (disfonie și voce bitonală prin paralizie recurențială stângă antrenând paralizia glotei); compresiunea nervului frenic (pareză sau paralizie hemidiafragmatică, sughiț); afectarea nervilor vagi (tahicardie,

hipertensiune arterială, sialoree, tulburări respiratorii); compresiunea lanțului simpatic (sindrom Claude Bernard-Horner, produs de paralizia simpaticului cervical, cu midriază, enoftalmie și micșorarea fantei palpebrale sau sindromul de excitație Pourfour du Petit, cu caractere inverse celui precedent); afectarea plexului brahial (umăr dureros, brahialgii, paralizii și atrofii ale membrului superior); leziuni de compresie medulară (tumoră dezvoltată prin găurile de conjugare).

Sindromul mediastinal, în diferitele variante menționate, este foarte rar complet și tipic. De regulă diagnosticul rezultă din observarea unei grupări evocatoare de „mici semne” sau chiar a unui singur semn funcțional foarte caracteristic (de ex.: disfonie sau paralizie a hemidiafragmului). Sub aspectul precocității diagnosticul de sindrom mediastinal, acesta are o valoare modestă, prezența lui indicând de regulă un proces patologic avansat și deseori malign.

## DIAGNOSTIC

Bolile mediastinului se pot semna prin manifestări **clinice** care sugerează sediul (sindrom mediastinal) și/sau natura procesului morbid (în leucemii, boală Hodgkin, tuberculoze, cancere bronhopulmonare ș.a. mai ales când există și determinări extratoracice). Mult mai frecvent ele sunt însă descoperiri **radiologice** ocazionate de examene sistematice sau întâmplătoare, la persoane cu acuze subiective minore sau absente.

**Radioscopia**, ca examen de orientare și **radiografia de față și profil** completată cu filme în incidente oblice și/sau secțiuni **tomografice** frontale ori sagitale, furnizează datele esențiale privind sediul, volumul, forma, conturul și structura anomaliilor radiologice. Unii autori recomandă radiografiile cu regim de supravoltaj care aduc deseori precizări suplimentare datorită atenuării umbrelor osoase.

În diagnosticul bolilor mediastinului, procedeele de contrastografie joacă un rol important, prin stabilirea modificărilor de poziție, formă și permeabilitate ale organelor explorate și, indirect, asupra morfologiei și naturii procesului patologic. Dintre aceste procedee **esofagografia** baritată evidențiază compresiunile exercitate de tumorile juxtaesofagiene, iar **bronhografia**, precedată de **examenul bronhoscopic**, compresiunile și deplasările arborelui traheobronșic. Vizualizarea structurilor vasculare se realizează prin **angiocardiografie**, **aortografie**, **cavografie superioară**, **azigografie** și prin injectarea de radionuclizi (**scintigrame ale vaselor mari**). Pot fi astfel identificate procesele compresive, obstrucțiile și invaziile neoplazice ale căilor vasculare. Separarea umbrelor tumorale mediastinale de cele pulmonare paramediane se poate obține prin **pneumotorax diagnostic** sau prin **mediastinografie gazoasă**, iar diferențierea opacităților mediastinale bazale de cele infradiafragmatice, prin **pneumoperitoneu**. Studiul pulsatilității, proprii sau transmise, a unora din opacitățile patologice mediastinale se poate realiza prin **radiokimografie**.

**Tomografia computerizată (TC)** este în prezent metoda de elecție în analiza morfologiei normale și patologice a mediastinului, metodă care, în practică, a înlocuit aproape integral tomografia clasică.

TC permite o analiză spațială deosebit de precisă a leziunilor observate, furnizând informații asupra extensiei lor în raport cu organele și țesuturile vecine. În plus, ea permite evaluarea densităților tisulare (gaz, lichid, țesut solid etc.), iar prin asocierea contrastografiei intravenoase face posibilă diferențierea structurilor vasculare de cele cu densități apropiate. Dezavantajele metodei rezidă în costul ridicat al investigației și în iradierea mult mai mare decât în cazul radiografiei clasice. Cu toate acestea, ținând cont de aportul ei diagnostic, TC este considerată în prezent drept un examen indispensabil în domeniul patologiei mediastinale.

**Rezonanța magnetică nucleară (RMN)**, inferioară TC sub aspectul delimitării spațiale a structurilor mediastinale, prezintă unele avantaje care fac din ea o metodă complementară și, uneori, alternativă a TC. Astfel, absența iradierii permite aplicarea ei la copii, gravide, precum și la cazurile care reclamă examene repetate. RMN s-a impus ca o metodă de elecție în examenul aortei și marilor vase mediastinale. Ea oferă, fără contrastografie vasculară, informații inaccesibile TC asupra anomaliilor peretelui și lumenului vascular, precum și asupra fluxului sanguin. De asemenea contrastul de rezoluție între țesuturile cu densități diferite este superior celui al TC, ceea ce permite o mai bună separare a diferitelor structuri.

TABELUL I

#### Organele mediastinale

- 
1. *Mediastinul anterior:*  
Timusul (loja timică), țesut adipos, ganglioni mediastinali anteriori.
  2. *Mediastinul mijlociu:*  
Pericard, cord, porțiunea ascendentă și crosa aortei cu ramificațiile ei, venele cave și venele nenumite, nervii frenici, segmentele superioare ale nervilor vagi, traheea și bronhiile principale, ganglionii parabrônșici mediastinali, arterele și venele pulmonare.
  3. *Mediastinul posterior*  
Aorta descendentă, canalul toracic, venele azigos și hemiazigos, lanțurile simpatice, segmentele inferioare ale nervilor vagi și ganglionii mediastinali posteriori.
- 

Dintre **procedeele biopsice** se practică biopsia prescalenică (Daniels), biopsiile mediastinoscopice și explorarea mediastinului prin toracotomie a *minima* la nivelul cartilagiilor costale 2 sau 3.

Mai recent, se utilizează pe scară tot mai largă punctiile-biopsice cu ac fin (lumen de dimensiuni inframilimetrice) efectuate sub control TC.

Srijinite de datele clinice și de laborator, investigațiile enunțate permit, într-o primă etapă, eliminarea afecțiunilor extramediastinale care pot „mima” o afecțiune a mediastinului: tumori, inflamații și supurații ale peretelui toracic, pneumopatii diverse cu sediu juxtamediastinal, inflamații și tumori pleurale, afecțiuni ale coloanei vertebrale sau diafragmului.

Într-o a doua etapă stabilirea *naturii* imaginii mediastinale anormale comportă deseori dificultăți apreciabile. Sediul imaginii, corelat cu structura anatomică a regiunii respective (tabelul I) dă indicații de probabilitate (tabelul II), iar forma, conturul, densitatea, structura și eventuala pulsilitate a acesteia, evaluate în contextul ansamblului de date clinice și paraclinice disponibile, restrâng câmpul ipotezelor etiologice permițând deseori precizarea diagnosticului. Rămân însă numeroase cazuri, în special în domeniul tumorilor și chisturilor mediastinale, în care numai toracotomia, cu extirparea chirurgicală a formațiunii, conduce *a posteriori* la diagnosticul de certitudine.

TABELUL II

## Diagnosticul diferențial al bolilor mediastinului (după Bariéty și Covry)

Sediu	Tumori	Alte afecțiuni
<i>Mediastinul anterior</i>		
etajul superior	guși plonjante, adenoame paratiroidiene ectopice, fibroame	anevrisme ale crosei aortei și ale trunchiului brahiocefalic, pleurezii mediastinale antero-superioare, mediastinite
etajul mediu	disembrioame heteroplastice, tumori timice, adenopatii, guși ectopice, chisturi hidatice, tumori neurogene	anevrisme ale aortei ascendente, mediastinite
etajul inferior	chisturi pleuropericardice, tumori timice, guși ectopice și aberante, fibroame, lipoame, mixoame, hemangioame, limfangioame, xantoame, tumori ale pleurei mediastinale	hernii și eventrații diafragmatice, pericardite, anevrisme și tumori cardiace, pleurezii mediastinale anteroinferioare, mediastinite
<i>Mediastinul mediu</i>	Adenopatii inflamatorii și tumorale, chisturi bronhogene și hematoame, tumori epiteliale sau mezenchimatoase	Cancer bronhopulmonar (forma mediastinală), anevrism al crosei aortice, dilatație a arterei pulmonare, ectazie atrială, hematom al mediastinului, actinomicoză mediastino-pulmonară, chisturi hidatice, mediastinite
<i>Mediastinul posterior</i>	Tumori neurogene, chisturi paraesofagiene, adenopatii, hemangioame, limfangioame, lipoame, fibroame, xantoame, chisturi hidatice	Abces pottic, anevrisme aortice, ectazie atrială, cancer esofagian, diverticule esofagiene, megaesofag, meningocel, tumori diafragmatice, pleurezii mediastinale, mediastinite, ectazie senilă

## TUMORI MEDIASTINALE

**Chisturile** (bronhogene, enterogene, pleuropericardice și teratodermoide) sunt împreună cu **tumorile neurogene** (neurofibroame, ganglioneuroame, neuroblastoame ș.a.) cele mai frecvente tumori primitive ale mediastinului (cca 70%) urmate de **tumorile endocrine** (tumori timice și guși substernale: 15-25%) și de **tumorile mezodermice** (sub 10%). Aproximativ 4/5 din tumorile mediastinale sunt benigne, tumorile timice având cea mai mare rată de

malignitate (până la 50%). Majoritatea tumorilor mediastinale au o perioadă de latență clinică prelungită în cursul căreia pot fi descoperite prin examene radiologice întâmplătoare sau depistări radiofotografice de masă. Tardiv ele se exteriorizează prin manifestări datorate compresiunii organelor vecine (vezi „Manifestări clinice”). În general chisturile și tumorile benigne tind să deplaseze și să comprime organele canaliculare vecine fără însă a le întreprinde funcția, cum fac de regulă tumorile maligne și anevrismele aortice. Unele tumori mediastinale au și o simptomatologie proprie legată de natura lor neurogenă sau endocrină.

**Chisturile bronhogene** rezultă din dezvoltarea tardivă a unui mugure aberant detașat din trahee sau dintr-o bronșie de calibru mare. Au formă sferică sau ovoidală și conțin un lichid mucoïd de culoare gălbuie sau brună. Peretele chistului este format din țesut conjunctiv și epiteliu cilindro-cubic ciliat, de regulă incomplet; el conține uneori fibre musculare, glande mucoase, insule cartilaginose sau calcificări. Radiologic se observă o opacitate omogenă, cu contur net, situată obișnuit în mediastinul superior sau mijlociu, în jurul bifurcației traheale (chisturi paratraheale, carinale, hilare și paraesofagiene). Opacitatea chistică nu depășește de regulă marginea mediastinului decât de o parte. Prezența unui nivel lichidian indică fistulizarea în bronșii.

Pe TC criteriile tipice pentru chisturi (conținut lichidian) pot fi mai puțin distincte din cauza vâscozității lichidului chistic a cărui densitate este mai mare decât cea a apei. Diferențierea față de leziunile solide vascularizate poate fi realizată prin asocierea angiografiei cu mediu de contrast.

În funcție de volumul și de topografia lor, chisturile bronhogene pot rămâne total asimptomatice, fiind descoperite întâmplător prin examene radiologice de rutină, sau se pot exterioriza prin fenomene de compresie bronșică sau esofagiană ori prin tulburări datorate infectării și evacuării conținutului chistic în lumenul bronșiilor (febră, hemoptizii, bronhoree purulentă).

**Chisturile enterogene** sunt segmente ale tractului digestiv separate în cursul dezvoltării embrionare. Chisturile enterice au dimensiuni foarte variate și sunt acoperite cu mucoasă gastrică, mai rar intestinală, care secretă conținutul lichidian chistic. Secreția acidă poate determina ulcere peptice cu tendință la perforație și hemoragie. Chisturile enterice sunt situate în mediastinul posterior, mai frecvent paraesofagian drept. Se manifestă relativ precoce, încă din primii doi ani de viață, prin fenomene compresive, alterare a stării generale și ocazional prin tulburări datorate infectării chistului. La adult se întâlnesc mai rar, dar cu același caracter manifest pe planul simptomatologiei. Relativ benigne sunt, din acest grup, chisturile **esofagiene** intramurale, asemănătoare – exceptând localizarea – cu chisturile bronhogene.

În absența perforației (imagine hidroaerică), natura chistică a tumorii poate fi stabilită prin TC.

**Chisturile pleuropericardice** apar în urma anomaliilor de delimitare celomică a cavității pericardice. Sunt formațiuni chistice de volum nu prea mare (10-15 cm diametru), formate dintr-un perete conjunc-

tiv subțire acoperit cu celule mezoteliale și o cavitate chistică plină cu lichid seros limpede sau gălbui. Localizarea lor obișnuită este anterioară, mai frecvent de partea dreaptă. Se prezintă radiologic ca o masă ovoidă, în contact cu pericardul și cu diafragmul (în sinusul diafragmatic anterior).

Pe TC se evidențiază o formațiune chistică cu perete subțire. Conținutul are o densitate lichidiană, diferită de densitatea lipoamelor care pot da opacități radiologice asemănătoare.

Evoluția chisturilor pleuropericardice este lentă și asimptomatică, excepând rare cazuri în care masa chistică atingând dimensiuni mari determină tulburări compresive.

**Chisturile teratodermoide** (chisturi dermoide și teratoame) sunt disembrioame cu structură diferită de cea a formațiunilor mediastinale normale (heteroplastice), derivate fie din arcurile brahiale 3 și 4, fie din elementele gonoblastice oprite în mediastin în cursul migrației lor către sfera genitală. Aceste tumori pot fi chistice sau solide. Au formă sferoidală, mărime variabilă, putând ajunge la cea a unui cap de copil, și consistență moale sau dură, în funcție de conținut. Sediul lor selectiv este mediastinul anterior, la nivelul lojei timice. *Teratoamele* conțin elemente derivate din toate straturile germinale, ecto-, endo- și mezoderm, în timp ce *chisturile dermoide* au o structură de origine dominant ectodermică. Pe secțiune tumorile din acest grup au o structură heterogenă caracteristică: cavități chistice cu conținut sebaceu sau mucoid alternând cu mase compacte neregulate sau înmugurite. Macroscopic se pot observa în interiorul tumorii smocuri de păr, formațiuni osoase, resturi dentare. Microscopic pot fi identificate în proporții variabile, structuri ectodermice (epiteliu malpighian, glande sebacee, dinți, filete nervoase), endodermice (epiteliu cilindric sau cubic cu formațiuni glandulare) și mezodermice (țesut conjunctiv, grăsime, cartilaj sau os, formațiuni vasculare), organizate în insule tisulare sau chiar în „caricaturi” de organe. Teratoamele maligne conțin mai ales epiteliu de origine endodermică slab diferențiate, iar componenta malignă are deseori structură adenocarcinomatasă. Unele disembrioame mai simple, derivate din una sau două foițe germinative, au structură chistică patentă. 15-30% din chisturile și tumorile teratodermoide sunt maligne, malignitatea fiind mult mai frecventă în cazul teratoamelor decât în cazul chisturilor dermoide.

Chisturile teratodermoide sunt de regulă asimptomatice până la pubertate. Ulterior ele devin manifeste prin fenomene de compresie traheobronșică (dispnee, cianoză, tuse), prin complicații (infecțare și abcedare cu evacuare în bronșii sau pleură) și/sau malignizare (creștere cu invazie locală și/sau la distanță). Unele sunt descoperite întâmplător la examene radiologice de rutină, sau excepțional prin expectorarea de lichid sebaceu sau smocuri de păr. Radiologic se evidențiază o masă densă, rotunjită, uneori cu contur policiclic, depășind lateral una din marginile mediastinului și comprimând organele vecine (bronhii, vase). În mod excepțional, pe secțiunile tomografice se pot vedea densificări osoase sau o schiță de dinte. S-au observat și chisturi cu capsulă calcificată.

Pe TC conturul lobat și densitatea de țesut solid pledează pentru malignitatea tumorii, în timp ce formațiunile chistice, bine delimitate și cele rotunde sunt de regulă benigne. Atât teratoamele cât și chisturile dermoide se pot calcifica, obișnuit în „coajă de ou”. Prezența opacității dense evocând structuri dentare sau osoase sunt patognomonice pentru chisturile dermoide. Prezența de metastaze regionale și pulmonare sunt semne certe de malignitate ca și creșterea rapidă cu invazia țesuturilor vecine.

**Tumorile neurogene** sunt cele mai frecvente tumori primitive mediastinale (30%) și în același timp cele mai variabile ca aspect și structură. 80% din tumorile neurogene sunt benigne, iar localizarea lor aproape exclusivă este mediastinală posterioară (90% din tumorile mediastinului posterior). Principalele tipuri morfologice sunt:

a. *neurinomul* (neurilenom, schwannom) este cea mai frecventă dintre tumorile neurogene; derivă din tecile perinervoase ale nervilor intercostali sau, foarte rar, ale nervului vag intratoracic. Tumora este formată din celule Schwann dispuse în palisade și vârtejuri;

b. *neurofibromul* este asociat uneori cu neurofibromatoza Recklinghausen: se dezvoltă pe nervii intercostali și conține toate elementele structurale ale nervului (axoni, celule Schwann și țesut conjunctiv). În timp ce neurinoamele sunt benigne, neurofibroamele se pot maligniza prin degenerarea celulelor Schwann;

c. *ganglioneuromul* este o tumoră dezvoltată din ganglionii simpatici, formată din fibre nervoase și celule ganglionare adulte. Apare în special la copii, dar poate fi întâlnită și la adult;

d. *neuroblastomul* (simpatoblastomul) este forma malignă a ganglioneuromului, formă întâlnită mai ales la copii. Feocromocitoamele (țesut cromafin) și chemodectomele (țesut glomic) sunt forme speciale ale tumorilor sistemului simpatic. Ele pot fi benigne sau maligne. Tumorile neurogene pot rămâne asimptomatice, dar cea mai mare parte din ele dau tulburări.

*Radiologic*, natura neurogenă a tumorii este sugerată de topografia ei posterioară, în jgheabul costovertebral, în contact cu coloana vertebrală. Opacitatea este densă, cu contur net, rotundă sau ovoidă, uneori lobulată. Tumorile simpatiche sau vagale dau opacități alungite care se întind pe mai multe spații intercostale. Se poate constata radiologic, erodarea unei coaste vecine sau lărgirea găurii de conjugare și/sau spațiului intercostal adiacent, iar în cazul tumorilor maligne distrugerea neregulată a apofizei transverse și corpului vertebral.

În tumorile neurogene ale mediastinului posterior TC nu oferă avantaje semnificative față de radiologia clasică. În schimb RMN reprezintă o metodă de elecție în explorarea regiunii, datorită faptului că permite o delimitare precisă a coloanei vertebrale de zonele pulmonare adiacente, evidențiind afectarea vertebrelor și coastelor ca și invazia găurilor de conjugare și canalului medular.

*Clinic*, multe din tumorile benigne sunt asimptomatice. Dacă volumul lor crește, pot determina dureri locale, tuse sau dispnee. Cea mai obișnuită

complicație neurologică este compresia medulară determinată de tumorile „în halteră” ce pătrund într-o gaură intervertebrală. Ocazional se observă compresiuni ale plexului brahial, sindrom Claude Bernard-Horner, paralizii de nerv frenic sau de nerv recurent. Asocierea neurofibromatozei Recklinghausen sau coexistența altor neurofibroame furnizează indicații utile în diagnosticul tumorii endotoracice. Feocromocitoamele secretante pot determina hipertensiune, tahicardie, sudorație excesivă, instabilitate emoțională, creșterea catecolaminelor urinare.

**Tumorile mezenchimale** (lipoame, fibroame, mixoame, sarcoame, xantoame, condroame, limfangioame, hemangioame) sunt tumori de consistență moale care se mulează pe structurile vecine. Cele benigne nu produc tulburări decât atunci când au atins dimensiuni foarte mari, opacitățile întinse putând simula exsudate lichidiene. Lipoamele pot traversa spațiul intercostal vecin și apărea sub pielea toracelui, pot pătrunde într-o gaură de conjugare și comprimă măduva spinării sau, ocazional, se pot extinde spre baza gâtului.

Condroamele și condrosarcoamele nasc din cartilajele costale și se dezvoltă spre interiorul toracelui, la suprafață apărând doar o mică parte din volumul lor (tumoră „în iceberg”). Tumorile mezodermice maligne sunt invadante local și în mai mică măsură metastazante. Limfangioamele sau hidroamele chistice, de origine congenitală, sunt tumori multiloculate foarte vascularizate, conținând lichid limpede sau lăptos, localizate în mediastinul superior. Ele pot atinge dimensiuni apreciabile extinzându-se deseori spre gât. Hemangioamele benigne sau mai rar maligne se întâlnesc în mod excepțional.

Tumorile mezenchimale se pot dezvolta în oricare din cele trei compartimente ale mediastinului, dar mai frecvent în cel anterior.

Informații asupra structurii lor pot fi obținute prin TC. Astfel lipoamele și depozitele lipomatoase pot fi relativ ușor identificate prin radiodensitatea lor (-80 până la -100 unități Hounsfield). Fibroamele nu pot fi diferențiate de alte formațiuni non-chistice. Prezența de fleboliți în masa tumorală sugerează diagnosticul de hemangiom, diagnostic confirmat prin contrastografie dirijată care arată o vascularizație bogată a tumorii. Limfangioamele și higoamele îndeplinesc criteriile tumorilor cu conținut lichidian.

**Tumorile timice (timoame).** Tumorile timice sunt de o mare diversitate: pot fi solide sau chistice, bine delimitate sau invadante, de consistență moale sau prezentând zone de calcificare. Din punct de vedere *histologic* tinoamele pot fi cu predominență epitelială, cu predominență timocitară și mixte, limfoepiteliale. Primele sunt cele mai frecvente (75%) și de regulă benigne. Ele pot conține celule gigante și lua aspect pseudohodgkinian. Cele cu predominență timocitară sunt rare, dar deseori maligne. Mai frecvente sunt tumorile mixte (20%), relativ rar degenerate malign, dar mai frecvent asociate cu miastenia. Relativ rar se pot observa, ca forme particulare, chisturi simple cu conținut seros și, uneori, cu pereți calcificați, lipotimoame și diferite tipuri de disembrioame, inclusiv chisturi bronhogene. Loja timică poate conține și tumori „de împrumut” ca limfom nonhodgkinian sau boală Hodgkin. Maligni-



tatea timoamelor este frecventă (30% din cazuri). Tumorile maligne pot fi încapsulate sau invadante local (mediastin, pleură), dar rareori generatoare de metastaze la distanță.

*Radiologic* timomul apare ca o masă tumorală localizată în mediastinul superior, putând depăși uni- sau bilateral marginile umbrei mediastinale. De profil tumora apare ca o opacitate rotunjită sau alungită situată substernal. Aproximativ 10% din timoame conțin calcificări. Polul superior al timomului poate fi delimitat pe radiografiile standard, ceea ce îl diferențiază de gușile substernale.

*TC* evidențiază o masă tumorală rotunjită sau ovală net delimitată sau cu contur lobat. Uneori în tumoră pot fi văzute puncte de calcificare dispuse marginal sau difuz. Densitatea este de regulă de ordinul celei a tumorilor solide (cu excepția chisturilor timice). Invazia în vena cavă superioară nu poate fi certificată decât prin contrastografie intravenoasă. Tumorile cu margini șterse sunt de regulă maligne.

*RMN* este foarte utilă pentru evaluarea extinderii tumorilor aflate în stadii avansate. Invazia pericardică și miocardică este mai bine evidențiată de RMN decât de TC.

*Latența clinică* este eventualitatea cea mai frecventă (descoperire radiologică întâmplătoare). Semnele clinice, atunci când există, sunt banale: tuse, dispnee, durere substernală. Tumorile maligne invadante pot provoca moartea prin sufocație și/sau invazie a cordului și marilor vase. 25-75% din timoame se asociază cu miastenienie gravă, diagnosticarea miasteniei conducând în 10-15% din cazuri la descoperirea unui timom sau, ocazional, diagnosticarea timomului revelând semne fruste de miastenienie. Mult mai rar tumora timică se asociază cu anemie aplastică, sindrom Cushing, agamaglobulinemie sau leucoză.

**Gușa substernală.** Gușa endotoracică este de regulă prelungirea unei guși cervicale (gușa plonjantă) și reprezintă o varietate relativ frecventă a formațiunilor tumorale mediastinale (cca 15-20% din total). Există însă și cazuri rare de gușă endotoracică provenite din dezvoltarea unor insule aberante de țesut tiroidian. Se întâlnesc la toate vârstele, dar mai ales începând din a patra decadă. Structural, majoritatea gușilor substernale sunt prelungiri ale gușilor coloide cervicale. Hipertiroidismul este relativ rar, în schimb malignizările apar mai frecvent. Gușile endotoracice pot fi afectate de boala Hashimoto, fapt care determină fenomene compresive severe. Simptomele sunt datorate deplasării și compresiei organelor vecine: trahee, esofag, nerv recurent, venă cavă superioară. În gușile coloide intratoracice se pot produce hemoragii care determină tablouri dramatice cu dispnee acută și necesită intervenția chirurgicală de urgență. 85% din gușile substernale sunt duși „plonjante”. Diagnosticul lor este facilitat de prezența gușii cervicale.

*Examenul radiologic* pune în evidență o opacitate substernală care depășește lateral de o parte, mai frecvent în dreapta, limita mediastinală și care nu poate fi delimitată spre baza gâtului (semn diferențial față de timoame). La radioscopie tumora se mișcă în cursul deglutiției. Traheea, esofagul și

vasele mari apar deplasate și comprimate. În tumoră pot fi evidențiate uneori calcificări. *Scintigrama* cu iod radioactiv poate evidenția clar gușa substernală dar rezultatul negativ nu exclude prezența acesteia (guși necaptante). 10% din guși se dezvoltă retrotraheal și posterolateral față de esofag.

Pe *TC* deplasarea și compresia căilor de tranzit vecine (trahee, vase brahiocefalice) sunt bine vizualizate, ca și dilatațiile venoase datorate compresiei venei cave. Frecvent se pot vedea calcificări în „coajă de ou” și zone chistice. Diagnosticul de gușă endotoracică sau cervicotoracică este foarte probabil dacă se poate evidenția o bandă de legătură între formațiuni.

**Tumori rare.** *Adenoamele paratiroidiene* se dezvoltă uneori în mediastinul anterior și pot determina fenomene de hiperparatiroidism (chisturi osoase, calculi renali, nefrocalcinoză, hipercalcemie, hipercalcemie, hipofosforemie, balanță calcică negativă ș.a.).

*TC* evidențiază în mediastinul anterior o tumoră obișnuită de mici dimensiuni (0,5-2 cm diametru), bine delimitată, rareori cu calcificări.

*Tumorile carcinoide* secretă serotonină care provoacă eritem cutanat, tahicardie, crampe abdominale și diaree. Diagnosticul se bazează pe constatarea creșterii concentrației acidului 5 hidroxiindolacetic în urină.

*Chisturile hidatice, tumorile canalului toracic, corio-carcinoamele și semi-noamele* se întâlnesc cu totul excepțional în spațiul mediastinal.

## ADENOPATII MEDIASTINALE

Cele mai frecvente cauze ale adenopatiilor mediastinale tumorale sunt **limfoamele maligne** (limfom non-Hodgkin, Hodgkin, leucemie) și **cancerul bronșic** cu invazie mediastinală.

*Grupul limfoamelor* poate determina semne generale, adenopatii periferice palpabile, hepato- și splenomegalie, leziuni cutanate și modificări ale hemogramei. Imaginea radiologică tipică este cea de opacitate mediastinală centrală voluminoasă, cu margini festonate, depășind limitele mediastinului.

Pe *TC*, masele tumorale ganglionare apar ca zone nodulare sau nestructurate cu densitate de țesut moale. Se identifică cu ușurință îndeosebi lanțurile ganglionare paratraheal, paravertebral, retrocarinal, pericaval, preaortic și retrosternal. Calcificarea ganglionilor este rară și apare numai în formele cronice, obișnuit în urma radioterapiei. Leziunile voluminoase pot determina deplasarea traheei, bronșiilor și vaselor. Iodofilia limfoamelor este redusă din cauza slabei lor vascularizări. RMN este mai sensibilă în decelarea maselor ganglionare situate în fereastra aorticopulmonară și șanțul traheoesofagian și indicată pentru monitorizarea limfoamelor în cursul tratamentelor aplicate. Diagnosticul se stabilește pe baza hemogramei, medulogramei și biopsiilor ganglionare.

*Adenopatiile metastatice* ale cancerului bronșic sunt diagnosticate prin examen radiotomografic, bronhoscopic și mediastinoscopic.

TC arată de regulă un grad mai redus de invazie a structurilor ganglionare mediastinale decât în limfoamele maligne dar și o afectare mai precoce a nervilor și vaselor din zonă prin invazie neoplazică (ex. pareză recurențială). Identificarea lor joacă un rol important în stabilirea operabilității tumorii bronșice primare (contraindicație absolută sau relativă) și a prognosticului postoperator (scurtarea duratei de supraviețuire).

**Sarcoidoza mediastinală** are drept leziune precoce caracteristică adenopatia hilară, simetrică, cu contur net, policiclic, atingând deseori dimensiuni tumorale. În stadiile mai tardive ale bolii adenopatia tinde să dispară sau să se deformeze datorită fibrozei retractile. Principalele elemente ale diagnosticului etiologic sunt: latența clinică sau caracterul discret al acuzelor generale și locale, prezența eventuală a determinărilor extratoracice, testele imunologice (IDR la tuberculină negativă sau slabă, test Kveim pozitiv), creșterea angiotensinconvertazei serice, evidențierea prin lavaj bronhoalveolar a unei alveolite limfocitare, și examenul histopatologic (noduli epitelioidi necazeificați în biopsiile ganglionare, pulmonare, bronșice etc.) (vezi capitolul „Sarcoidoza“).

În **tuberculoză** adenopatiile mediastinohilare fac constant parte din tabloul primoinfecției pulmonare a copilului. La vârstele mici (0-3 ani), ele pot atinge dimensiuni tumorale și da complicații severe (perforații gangliobronșice, obstrucții bronșice, diseminări pulmonare bronhogene ș.a.). La adult sunt relativ rare (primoinfecții tardive, ftizii cu adenopatii, adenopatii ale vârstelor înaintate). Diagnosticul se stabilește pe baza examenului radiologic (adenopatii hilare, mai frecvent unilaterale sau asimetrice, asociate uneori cu adenopatie paratraheală, predominând de partea leziunii pulmonare, cu contur deseori imprecis datorită periadenitei), examenului bacteriologic (bK prezent în spută), IDR la tuberculină (pozitivă), bronhoscopiei (leziuni bronșice specifice) și examenului histopatologic (foliculi tuberculoși în fragmentele tisulare biopsiate).

## ALTE BOLI ȘI LEZIUNI MEDIASTINALE

Dintre anomaliiile mediastinale traduse *radiologic* prin *hiperclarități* fac parte emfizemul mediastinal și herniile mediastinale.

**Emfizemul mediastinal** are drept cauze principale: ruptura spontană a alveolelor, cu sau fără pneumotorax, perforația instrumentală esofagiană sau traheobronșică, plăgi ale toracelui, intervenții chirurgicale care interesează și mediastinul, decompresiuni bruște după submersie, pneumoperitoneu sau retro-pneumoperitoneu spontan sau artificial, mediastinite infecțioase (la copil), manevre de resuscitare (la nou-născuți). Este un emfizem *interstițial* a cărui sursă poate fi mediastinală (esofag, sistem bronșic etc.) sau extramediastinală (interstițiul pulmonar, retroperitoneu etc.) care, indiferent de origine, tinde să se extindă de-a lungul spațiilor celuloadipoase spre gât, peretele toracic, spațiul retroperitoneal, extremitățile inferioare.

Clinic emfizemul apare uneori ca *spontan*, alteori ca *secundar* unei cauze mai mult sau mai puțin evidente. Cel spontan se manifestă prin dureri substernale cu debut brusc, dispnee, crepitații particulare a căror intensitate variază cu poziția, ritmate de bătăile inimii (semnul Hamman). Crepitațiile gazoase caracteristice apar la palparea oricărei zone de emfizem subcutanat.

*Imaginea radiologică* evidențiază hiperclarități aeriice în benzi la nivelul mediastinului sau o linie aerică delimitând mediastinul și, în mod special, imaginea cordului.

*TC* este o metodă foarte sensibilă de decelare a prezenței aerului în mediastin, deoarece imaginea nu este ștearsă prin umbre radiologice suprapuse, iar aerul dă valori densimetrice foarte reduse.

Emfizemele secundare au un tablou clinic asemănător la care se adaugă semnele specifice factorului declanșant (pneumotorax, mediastinită, plagă toracică, pneumoperitoneu etc.).

**Herniile mediastinale** se produc prin pătrunderea unui plămân în hemitoracele opus prin septul mediastinal, de regulă între stern și inimă și, mai rar, posterior între inimă și aortă. Procesul are caracter lent și constă în hernierea plămânului sănătos spre hemitoracele opus, datorită scăderii presiunii pleurale și/sau tracțiunilor fibroase sau atelectatice apărute la acest nivel (pneumonectomie, atelectazie, fibroză cicatriceală). Radiologic plămânul herniat are aspect de bandă de hiperclaritate, de regulă bine delimitată, cu topografie parasternală.

**Inflamațiile mediastinale** sunt reprezentate de mediastinitele acute și cronice.

**Mediastinitele acute** au în prezent drept cauză principală traumatisme endoscopice și intervențiile chirurgicale pe esofag. Ocazional apar după traumatisme toracice, intubații traheale, ingestie de caustice, perforații neoplazice în mediastin, intervenții pe cord deschis, exereze pulmonare ș.a. Propagarea infecțiilor de vecinătate la mediastin (adenopatii supurate, osteomielite vertebrale, supurații pulmonare) a devenit cu totul excepțională.

Mediastinitele acute se manifestă clinic prin durere retrosternală, febră, disfagie, dureri în gât, torticolis, iar în cazul interesării traheei prin tuse și dispnee. Sunt prezente semne de toxemie, cianoză și anxietate. În sângele periferic se înregistrează leucocitoză marcată. După perforațiile esofagiene pot apărea rapid exsudate pleurale sau piopneumotorax, în special de partea stângă. Ocazional se poate observa emfizem mediastinal.

*La examenul radiologic* se observă lărgirea umbrei mediastinului superior ale cărui margini, cu contur estompat, bombează în afară. Din profil se poate evidenția împingerea înainte a traheei sau esofagului de către un abces posterior. Se poate asocia imaginea de emfizem mediastinal sau de revărsat pleural.

Pe *TC* exsudatul mediastinal apare ca o creștere a densității planurilor ocupate de țesutul gras. La pacienții slabi se poate observa și creșterea distanței dintre vasele mediastinului. Prezența aerului poate semnala o perforație (esofag, trahee, bronșii) sau infecție bacteriană producătoare de gaz.

**Mediastinitele cronice fibroase** (fibroza mediastinală idiopatică) sunt procese fibrozante cronice cu caracter progresiv, de etiologie necunoscută, caracterizate prin prezența unei mase fibroase dure, care infiltrează difuz spațiile conjunctive ale mediastinului superior comprimând vena cavă superioară cu afluenții săi și eventual bronhiile, marile vase pulmonare și esofagul, fără a afecta însă cordul și plămânii. Fibroza mediastinală se asociază în unele cazuri rare cu fibroză retroperitoneală.

Boala debutează și evoluează asimptomatic, devenind manifestă după vârsta de 30 ani. Semnul caracteristic este turgescența venoasă și edemul gâtului și feții, produs de compresia marilor vene din mediastinul superior, fenomen care se accentuează când bolnavul se apleacă sau trece în decubit. Bolnavul acuză cefalee, dispnee și amețeli. Progresiv se dezvoltă circulația venoasă colaterală.

*Radiologic* se observă lărgirea mediastinului superior, stenoizarea traheei și esofagului. Angiografia poate pune în evidență obstrucția venei cave superioare și circulația colaterală.

*TC* evidențiază adenopatii fără caractere specifice, iar în formele fibrozante zone cu densitate de țesut moale care înconjoară vasele, traheea și esofagul pe care le comprimă, mascând straturile adipoase mediastinale. Contrastografia vasculară este utilă în sindromul de ocluzie al venei cave (evaluarea trombozei venoase și a circulației colaterale via sistemul azigos). Ocazional mediastinitele fibroase succedă tardiv inflamațiilor acute sau subacute ale mediastinului (tuberculoze gangliomediastinale, silicoză), traumatismelor, iradierilor terapeutice. **Granuloamele mediastinale** sunt forme anatomice localizate ale mediastinitelor cronice, de origine obișnuită ganglionară. Sediul lor comun este regiunea juxtahilară, iar aspectul radiologic pseudotumoral. Etiologic, s-au incriminat tuberculoza și micozele, deși histologic granuloamele nu prezintă elemente de specificitate.

Dintre leziunile vasculare **anevrismele aortei toracice** pun deseori probleme dificile de diagnostic diferențial (aspect pseudotumoral). Pulsatilitatea opacității, evidențiată radiologic, nu constituie un semn patognomonic pe de o parte deoarece și tumorile solide juxtaarteriale prezintă pulsații de transmisie, iar aneurismele pline cu cheaguri sau fixate prin fibroză perianeurismală pot fi imobile. *Clinic*, în funcție de volumul și topografia aneurismului se pot înregistra: latență totală, fenomene de compresie mediastinală, pulsații ale laringelui, disfonie, voce bitonală.

*Radiologic* aneurismele dau opacități omogene de dimensiuni variabile în continuitate cu umbra cordului și înlocuind umbra pediculului vascular și/sau aortei toracice. Pozițiile oblice și de profil pun în evidență aneurismele cu dezvoltare posterioară și anterioară. Asimetria conturilor, absența paralelismului imaginilor aortei, dimensiunile mari și pulsatilitatea expansivă constituie principalele semne de diagnostic diferențial cu aortitele.

*TC* permite o evaluare exactă a conturului și diametrului zonei aneurismale. Diferențierea lumenului vascular de stratul de tromboză este optimal realizată cu ajutorul contrastografiei. Mai sigură este analiza aneurismelor disecante pentru care metoda de elecție este RMN.

Unele leziuni ale esofagului pot de asemenea determina o imagine mediastinală anormală. *Megaesofagul* determină o opacitate care dublează întreaga margine dreaptă a sternului, cu nivel lichidian traversând mediastinul. Unele diverticule esofagiene dau imagini pseudotumorale.

## TRATAMENT

Majoritatea chisturilor și tumorilor mediastinale reprezintă **indicații chirurgicale**, datorită evoluției lor imprevizibile și vecinătății cu numeroase formațiuni anatomice vitale (tract respirator, cord și vase mari etc.).

**Chisturile bronhogene** trebuie extirpate chiar atunci când sunt asimptomatice, pe de o parte pentru a preveni complicațiile datorate infectării lor, iar pe de altă parte pentru că, preoperator, diferențierea lor de tumorile maligne nu este totdeauna posibilă. Considerente similare justifică indicația operatorie de principiu și în *chisturile enterogene* sau *pleuropericardice* și mai ales în tumorile *teratodermoide*, care deseori sunt de natură malignă și produc complicații mai frecvente și mai severe (compresii, invazie, infecție, perforații în bronșii).

**Tumorile neurogene** reprezintă de asemenea indicații operatorii categorice, justificate de imposibilitatea frecventă de a se preciza preoperator natura lor benignă sau malignă; în plus, anumite tumori benigne se pot maligniza (neurofibroame), iar altele pot atinge dimensiuni care să facă extirparea lor dificilă. În tumorile maligne rezecția poate fi asociată cu radioterapie și chimioterapie citostatică. Dacă există compresiune tumorală a măduvei spinării, suprimarea neurochirurgicală a acesteia are prioritate față de extirparea tumorii endotoracice. Feocromocitoamele necesită măsuri speciale, pre-, intra- și postoperatorii adresate labilității circulatorii. Prognosticul postoperator al rezecției neurinoamelor și neurofibroamelor este de regulă bun. Chiar cele malignizate pot evolua bine, uneori cu asocierea radioterapiei postoperatorii. Riscul de invazie metastatică este mai mare la neuroblastoamele slab diferențiate, dar aceste tumori sunt foarte radiosensibile.

**Timoamele** trebuie extirpate sistematic, indiferent dacă sunt sau nu asociate cu miastenție gravă. Radioterapia, chiar cu megavoltaj, nu influențează decât limfocitele timice și ca atare nu are efect terapeutic nici asupra malignității și nici asupra miastenției eventual asociate, ambele legate de componenta epitelială, radiorezistentă a timomului.

Extirparea **gușilor substernale** poate face necesare incizii parietotoracice suplimentare (sternale sau intercostale). Complicații posibile ale intervenției sunt: leziunea nervului recurent, colapsul traheei și hipoparatiroidismul postoperator, care pot fi prevenite și tratate prin măsuri adecvate (disecție atentă, traheotomie, calciu și vitamina D).

**Adenopatiile traheobronșice** reclamă cu puține excepții tratamente *conservatoare* adaptate structurii lor histologice (iradiere, chimioterapie citostatică, corticoterapie, chimioterapie antituberculoasă ș.a.).

**Emfizemul mediastinal** necesită măsuri terapeutice etiopatogenice și simptomatice: sutura și drenajul perforațiilor esofagiene, aspirația pneumotoraxului sub presiune, tratamentul stării de șoc și insuficienței respiratorii; chimioterapie antibacteriană, traheotomie, oxigenoterapie, mici incizii cutane etc. **Herniile mediastinale** nu necesită de regulă tratament.

**Mediastinitele acute** secundare perforațiilor esofagiene instrumentale, intervențiilor pe cord sau altor condiții patologice se tratează prin măsuri de terapie intensivă (chimioantibiotice, alimentație parenterală, hidratare, tratamentul șocului) la care se adaugă în cazurile indicate, sutură și/sau drenaj chirurgical. În mediastinitele cronice obstrucția venelor mari poate fi înlăturată fie prin extirparea chirurgicală a maselor fibroase perivenoase localizate, fie prin grefe venoase din material sintetic atunci când fibroza are caracter difuz.

Datorită dezvoltării circulației colaterale stenozele venoase sunt rareori fatale. Stenozele traheale, bronșice sau esofagiene pot fi dilatate endoscopic.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- COHEN A.J. et al. – Primary cysts and tumors of the mediastinum, *Ann.Thorac.Surg.*, 1991, 51, 378.
- MOORE E.H. et al. – Radiologic evaluation of mediastinal masses, *Chest Surg.Clin.North.Am.*, 1992, 2, 1.
- PATTERSON G.A. – Mymomas, *Semin.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1992, 4, 39.
- PEARSON F.G. – Mediastinal tumors, *Semin.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1992, 4, 1.
- RIBET M.E. et al. – Neurogenic tumors of thorax, *Ann.Thorac.Surg.*, 1994, 58, 1091.
- RICE T.W. – Benign neoplasms and cysts of the mediastinum, *Semin.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1992, 4, 25.





## INSUFICIENȚA RESPIRATORIE

Prof. Dr. I. MATEI, Prof. Dr. L. GHERASIM

Generalități. Definiție .....	563	Forme particulare de IR .....	580
Etiologie .....	565	Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) la adult .....	580
Clasificarea și fiziopatologia insufi- cienței respiratorii .....	567	Sindromul de apnee în somn .....	585
Manifestări clinice .....	572	Tratament .....	587
Explorarea de laborator .....	575	Tratamentul IR din BPOC .....	588
Complicațiile IR .....	577	Tratamentul SDRA .....	594
		Bibliografie selectivă .....	598

## GENERALITĂȚI. DEFINIȚIE

Insuficiența respiratorie (IR) este un sindrom care rezultă din incapacitatea aparatului respirator de a-și îndeplini funcția sa principală care constă în asigurarea schimburilor gazoase adecvate între aerul alveolar și capilarele pulmonare, în repaus și la efort. Din punct de vedere funcțional în aparatul respirator sunt incluse: centrul respirator și conexiunile sale neuro-umorale, căile nervoase eferente, musculatura respiratorie, cutia toracică, căile respiratorii superioare extrapulmonare și plămânii. Toate aceste componente contribuie la menținerea homeostaziei oxigenului și bioxidului de carbon prin asigurarea unor schimburi de gaze adecvate la nivelul membranei alveolo-capilare. Procesul se numește „respirație externă” și tulburarea sa duce la *insuficiență respiratorie* sau „*pulmonară*”. Termenul de IR nu se referă la tulburarea primară a schimburilor de gaze de la nivelul țesuturilor („respirație internă”), deși simptomatologia hipoxemiei și hipercapniei are ca bază fiziopatologică și clinică și suferința tisulară.

IR este un sindrom cu o componentă umorală (de laborator) și una clinică. *Componenta umorală* se caracterizează prin scăderea presiunii arteriale parțiale a oxigenului ( $\text{PaO}_2$ ) sub 60 mmHg, cu sau fără creșterea presiunii arteriale parțiale a bioxidului de carbon ( $\text{PaCO}_2$ ) peste 46 mmHg. Sunt excluse hipoxemia din șunturile intracardiacе dreapta-stânga și hipercapnia din alcaloza

metabolică. *Componenta clinică* a sindromului constă în semnele clinice care reflectă suferința tisulară secundară hipoxemiei și/sau hipercapniei. Ele pot lipsi, unele sunt nespecifice sau apar tardiv și de multe ori se corelează slab cu componentele de laborator ale sindromului. De aceea, diagnosticul pozitiv al sindromului de IR și cu atât mai mult diagnosticul său precoce se bazează pe determinări de laborator.

**Patogenia hipoxemiei și hipercapniei.** La schimburile normale de  $O_2$  și  $CO_2$  între alveolele și capilarele pulmonare contribuie următoarele procese fiziologice: ventilația alveolară, perfuzia capilară, difuziunea alveolo-capilară și controlul neuro-umoral al respirației.

Hipoxemia și/sau hipercapnia, care sunt componentele de bază ale sindromului de IR, se produc în urma dereglării izolate sau combinate a acestor procese.

$PaO_2$  variază cu vârsta și este exprimată printr-o ecuație de regresie, valabilă pentru calcularea valorii normale a  $PaO_2$  la un individ peste 20 ani.

$$PaO_2 = 100,1 - 0,323 \times (\text{vârsta în ani}) \pm 5 \text{ mmHg.}$$

Valoarea normală a  $PaO_2$  este de 95-96 mmHg.

$PaCO_2$  nu depinde de vârstă, valoarea sa normală la presiunea atmosferică de 760 mmHg fiind de  $40 \text{ mmHg} \pm 5$ .

**Hipoxemia** este elementul esențial al sindromului de IR. Ea poate apărea prin următoarele mecanisme:

1. *Alterarea raportului ventilație-perfuzie (VA/Q)* este mecanismul cel mai frecvent de producere a hipoxemiei. Exprimat numeric, raportul VA/Q este de 0,8 valoare ce rezultă din 4 l de aer/minut, cât reprezintă ventilația alveolară (VA) împărțit cu 5 l de sânge/min cât reprezintă perfuzia pulmonară (Q). În practică bolile care scad numărătorul raportului sunt mai frecvente decât cele care diminuează numitorul. Hipoxemia produsă prin alterarea VA/Q poate fi corectată prin administrarea de  $O_2$  în concentrație relativ mică (24-40%).

2. *Hipoventilația alveolară* poate produce hipoxemie asociată întotdeauna cu hipercapnie. Când hipoventilația alveolară acționează ca proces patogenic unic, valoarea în mmHg cu care scade  $PaO_2$  este egală cu valoarea în mmHg cu care crește  $PaCO_2$ . Dacă scăderea  $PaO_2$  este disproporționat de mare față de creșterea  $PaCO_2$ , este posibil ca la producerea hipoxemiei să contribuie atât hipoventilația alveolară cât și alt mecanism (de pildă tulburarea VA/Q).

Hipoxemia produsă prin hipoventilație alveolară nu se însoțește de creșterea diferenței alveolo-arteriale a  $PaO_2$  și poate fi corectată prin administrarea de oxigen în concentrație mare (100%).

3. *Alterarea capacității de difuziune a plămânilor* pentru  $O_2$  poate de asemenea produce hipoxemie, dar numai în condițiile unei afectări severe a membranei alveolo-capilare.

O difuziune anormală nu produce hipoxemie în repaus, decât dacă afectarea membranei alveolo-capilare este severă. De obicei prin acest mecanism se produce hipoxemie la efort sau atunci când concentrația  $O_2$  în aerul inspirat este scăzută (la altitudine). Hipoxia și micile diferențe alveolo-arte-

riale în  $PO_2$  care apar în repaus prin afectarea severă a capacității de difuziune se corectează relativ ușor cu mici cantități de  $O_2$  în aerul respirat.

4. *Șuntul intrapulmonar dreapta-stânga* se realizează în două eventualități principale: a) prezența de fistule arterio-venoase pulmonare; b) perfuzia unor entități pulmonare complet neventilate (atelectazie, edem pulmonar, pneumonie, proteinoză alveolară).

Hipoxemia produsă prin șuntarea intrapulmonară nu poate fi corectată cu  $O_2$  100% în aerul respirat. Diferența alveolo-arterială a  $PO_2$  crește după administrarea de  $O_2$  100% în comparație cu valoarea constatată în timpul respirației de aer obișnuit.

**Hipercapnia** este produsă în special prin hipoventilație alveolară. Relația dintre producția de  $CO_2$  ( $\dot{V}CO_2$ ), ventilația alveolară ( $\dot{V}A$ ) și  $PaCO_2$  se exprimă prin ecuația:  $PaCO_2 = K \dot{V}CO_2 / \dot{V}A$ . Normal, când  $\dot{V}CO_2$  crește,  $\dot{V}A$  crește proporțional și  $PaCO_2$  se menține în limite normale. De aceea o creștere a  $PaCO_2$  poate fi privită ca un semn de insuficiență respiratorie deoarece  $\dot{V}A$  este insuficientă (nepotrivită) pentru eliminarea  $\dot{V}CO_2$ .

Tulburările de  $\dot{V}A/Q$  și șunturile intrapulmonare dreapta-stînga pot produce rar hipercapnie deoarece  $\dot{V}A$  crește și corectează mărirea  $PaCO_2$ . Hiperventilația este determinată de stimularea chemoreceptorilor periferici și centrali prin  $CO_2$ . Hipoxemia produsă în paralel nu este corectabilă prin hiperventilație datorită particularității curbei de disociere a oxihemoglobinei.

Tulburarea de difuziune alveolo-capilară nu produce hipercapnie, dată fiind puterea mare de difuziune a  $CO_2$ , comparativ cu cea a  $O_2$ . Numai când scăderea capacității de difuziune se asociază cu hipoventilația alveolară apare și hipercapnia.

## ETIOLOGIE

Diferitele boli produc hipoxemie și/sau hipercapnie acționând prin intermediul a două categorii de mecanisme:

A. Unele boli *afectează primitiv ventilația* determinând în special dezechilibre ale  $\dot{V}A/Q$  și hipoventilație alveolară. Aceste boli sunt în cea mai mare parte boli extrapulmonare cu plămâni normali (boli extratoracice, boli ale căilor respiratorii superioare, ale toracelui și pleurei) (tabelul I).

B. Alte afecțiuni *dereglează schimburile gazoase alveolo-capilare* prin tulburarea raportului  $\dot{V}A/Q$ , a difuziunii sau prin șunturi intrapulmonare dreapta-stînga. Aceste boli afectează diferitele structuri pulmonare (căi aeriene mari și mici, parenchim și vase pulmonare) (tabelul II).

Insuficiența respiratorie complică toate aceste boli din tabelele I și II într-un procent variabil din cazuri: 20-50%, cu o mortalitate oscilând între 15-60%.

Cauzele cele mai frecvente la adult care se asociază cu IR sunt:

I. Bolile bronhopulmonare cu sindrom obstructiv (BPOC, astm bronșic, emfizem).

TABELUL I

**Boli extrapulmonare care produc IR (prin afectarea primitivă a ventilației)**

<i>Regiunea afectată de boală</i>	<i>Tipul de boală după etiologie</i>	<i>Exemple</i>
Creier (disfuncție de centri respiratori)	Medicamente Droguri	Anestezice, barbiturice, sedative, alcool
	Tulburări metabolice	Hiposodemie, hipocalcemie, hipoglicemie, mixedem, alcaloză severă
	Neoplasme cerebrale	
	Infecții	Meningite, encefalite, poliomieliță bulbară Abces cerebral
	Traumatisme	
	Hipertensiune intracraniană	
	Hipoventilație alveolară centrală Apnee centrală sau obstructivă în timpul somnului	
Măduva spinării (înteruperea impulsurilor eferente)	Poliomielită Scleroză laterală amiotrofică Sindrom Guillan-Barré Traumatisme, neoplasme, hemoragii medulare	
Nervi și mușchi respiratori	Medicamente și toxice	Curariforme, arsenic, aminoglicozide, hipercalcemie
	Tulburări metabolice	Hipofosfatemie Hipomagneziemie
	Sindroame paraneoplazice	
	Infecții:	botulism, tetanos
	Traumatisme	
	Alte boli: miastenie, polimiozită	Distrofie musculară
Căi aeriene superioare	Tumori benigne și maligne	Polipi nazali Hipertrofie amigdaliană Gușă
	Infecții	Epiglotită acută Laringită-crup
	Traumatisme	
	Alte cauze:	Paralizie de corzi vocale bilaterale Traheomalacie, stenoză traheală Artrită crico-aritenoidiană Hemoragie retrolaringeală Edem laringian Compresii traheale
Torace și pleură	Toracoplastie Traumatisme	
	Scolioză și cifoză	
	Sclerodermie, spondilită anchilozantă	
	Pleură (fibroză, tumoră, lichid, aer)	
	Alte cauze: obezitate, ascită	

TABELUL II

**Boli pulmonare care produc IR**  
(prin afectarea primitivă a  $\dot{V}_A/Q$ , a difuziunii și prin șunturi intrapulmonare dreata-stânga)

<i>Regiunea afectată de boală</i>	<i>Exemple</i>
Căi respiratorii intrapulmonare	Bronșită, bronșiolită, bronșiectazie, neoplasm bronșic, BPOC
Parenchim	Abces pulmonar Neoplasm pulmonar Atelectazie Fibroză interstițială
Vase	Embolii pulmonare Insuficiență cardiacă
Alte boli pulmonare	Fibroza chistică Emfizem pulmonar Sindroame de detresă respiratorie

II. Tromboembolismul pulmonar și edemul pulmonar cardiogen.

III. Sindromul de detresă respiratorie.

IV. Complicațiile pulmonare ale chirurgiei toraco-abdominale (edem pulmonar, atelectazie, embolii pulmonare, aspirație). Bolile care se complică mai frecvent cu IR determină acest sindrom prin: tulburarea ventilației (30% din IR), complicații infecțioase (24%), circulatorii (33%), sau complicații electrolitice și renale (13%). În toate aceste situații IR acționează sinergic cu boala primară, agravându-i prognosticul.

## CLASIFICAREA ȘI FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENȚEI RESPIRATORII

Sindromul de insuficiență respiratorie se clasifică după:

a) prezența sau absența principalelor semne umorale care-l definesc (hipoxemia, hipercapnia, acidoza respiratorie);

b) timpul necesar instalării hipoxemiei și hipercapniei.

Împărțirea bolnavilor după primul criteriu are importanță practică. Ea orientează către mecanismele fiziopatologice și patogenice ale sindromului și, ca urmare, este un ghid util pentru decizia terapeutică (de pildă indicațiile și metodologia oxigenoterapiei și ale ventilației mecanice). Această clasificare va fi descrisă în detaliu mai jos.

După al doilea criteriu, bolnavii se împart în două categorii: bolnavii cu IR acută și bolnavii cu IR cronică.

**Sindromul de IR acută** are debut recent (ore sau zile) și poate complica boli cu debut recent, dar și boli cronice. Gravitatea sindromului de IR acută constă în rapiditatea instalării sale. Datorită acestui fapt compensarea este practic nulă și instalarea unui dezechilibru acido-bazic critic posibilă, dacă nu se aplică tratamentul rapid. De aceea, prognosticul unui bolnav cu

IR acută este de multe ori greu de formulat. IR acută poate duce la moarte sau poate trece într-o formă compensată de IR.

**IR cronică** se dezvoltă luni sau ani; mecanismele compensatorii pot contribui la ameliorarea transportului oxigenului și la tamponarea acidemiei respiratorii.

**Acutizarea IR cronice** are însă o semnificație prognostică proastă. De aceea, pentru practician este util a cunoaște semnele hipoxemiei și hipercapniei acute și cronice. În concluzie, împărțirea sindromului în IR acută și cronică este în parte arbitrară; totuși, distincția are importanță prognostică, etiologică și terapeutică. Afirmarea diagnosticului de IR acută sau cronică trebuie însoțită cu indicarea tipului fiziopatologic de IR și a cauzei care a produs-o.

Sub aspect fiziopatologic se descriu 2 tipuri de IR:

1. **Tipul I: Insuficiența respiratorie fără hipercapnie** caracterizată numai prin hipoxemie,  $\text{PaCO}_2$  fiind normală sau scăzută.

$\text{PaO}_2$  normală este de 95-96 mmHg, la o presiune parțială a oxigenului alveolar ( $\text{PaO}_2$ ) de 98 mmHg. La această presiune parțială a oxigenului, saturația hemoglobinei circulante ( $\text{SaO}_2$ ) este normală, adică 96%, pH-ul sanguin este 7,42, iar presiunea arterială pulmonară medie ( $\text{PAP}_m$ ) = 15 mmHg.

Hipoxemia se cuantifică în 3 grade: hipoxemie ușoară ( $\text{PaO}_2$  95-60 mmHg), hipoxemie moderată ( $\text{PaO}_2$  60-45 mmHg) și hipoxemie severă ( $\text{PaO}_2$  sub 45 mmHg).

Vorbim practic de IR atunci când  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg, adică hipoxemia este moderată sau severă.

Tipul I de IR recunoaște ca mecanisme principale tulburările în raportul ventilație-perfuzie (VA/Q) și mai puțin șuntarea intrapulmonară dreapta-stânga. Bolile care se asociază mai frecvent cu IR de tip I sunt pneumonia virală și bacteriană întinse, pneumonia de aspirație, edemul pulmonar, embolii cu grăsimi, emfizemul panacinar sever și bolile pulmonare interstițiale (alveolita fibrozantă, pneumoconiozele, sarcoidoza). Sindromul de detresă respiratorie la adult este o variantă severă a tipului I de IR.

2. **Tipul II: Insuficiența respiratorie cu hipercapnie** se caracterizează prin hipoxemie și hipercapnie.  $\text{PaCO}_2$  normală este de 40-45 mmHg. Hipercapnia se cuantifică în 3 grade: hipercapnie ușoară ( $\text{PaCO}_2 = 46-50$  mmHg), medie ( $\text{PaCO}_2 = 50-70$  mmHg) și gravă ( $\text{PaCO}_2 > 70$  mmHg).

Mecanismul principal de producere a hipercapniei este hipoventilația alveolară. La acesta se pot adăuga tulburări VA/Q. Bolnavii cu IR de tipul II se împart în 2 categorii după mecanismul de producere:

A. Bolnavii cu plămâni normali, dar cu hipoventilație. În această categorie, mai importante sunt:

1. Deprimarea centrului respirator (boli ale SNC, traumatisme cerebrale, accidente vasculare cerebrale, supradozarea unor droguri sau medicamente).
2. Boli medulare și neuromusculare (poliomielită, miastenia gravis, sindromul Guillain-Barré).
3. Traumatisme ale toracelui.

B. Bolnavi cu pneumopatii diverse care produc tulburări ale ventilației și ale raportului  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ .

1. Bronșita cronică obstructivă, emfizemul pulmonar, fibroza chistică, BPCO.

2. Bronșita acută severă, bronșiolita acută, astmul bronșic.

După pH-ul sanguin, IR se împarte în două categorii:

A. **IR compensată**, în care hipoxemia este de obicei moderată ( $\text{PaO}_2 = 60\text{-}50$  mmHg), saturația hemoglobinei este moderat scăzută ( $\text{Sa} = 90\text{-}85\%$ ), iar pH-ul sanguin normal sau la limita inferioară a normalului ( $\text{pH} = 7,40$ ).

Acest tablou se asociază de obicei cu o  $\text{PAP}_m$  de 20 mmHg (tabelul III).

TABELUL III

Modificările umorale caracteristice în IR

	Valori normale	IR cr. compensată	IR dec. acută sau cronică	IR decomp. cu acidoză resp. acută	IR decomp. Acidoză resp. cronică
$\text{PaO}_2$	95-96 mmHg	50-60 mmHg	< 50	< 50	< 50
$\text{SaO}_2$	96%	85-90%	< 80	< 80	< 80
$\text{PaCO}_2$	40-45 mmHg	46-60	> 60-70	> 70-80	60-80
$\text{HCO}_3^-$	25 mEq/l	27-30	29-39	29 mEq/l	35-39
pH	7,42	7,40	< 7,35	7,10-7,20	7,30
$\text{PAP}_m$ (presiunea arterială pulmonară medie)		20	$\geq 25$	$\geq 25$	$\geq 25$

B. **IR decompensată** este IR caracterizată prin acidoză respiratorie. Bolnavii au de obicei hipoxemia moderată sau severă ( $\text{PaO}_2 < 50$  mmHg), hipercapnie medie sau gravă ( $\text{PaCO}_2 > 60\text{-}70$  mmHg) și pH sanguin sub 7,35 (acidemie). Acest tablou se asociază cu o  $\text{PAP}_m \geq 25$  mmHg.

În acidoza respiratorie modificarea primară este hipercapnia ( $\text{PaCO}_2 > 46$  mmHg, de obicei  $\geq 70$  mmHg). Aceasta se datorează reducerii funcției pulmonare de eliminare a  $\text{CO}_2$ . Toate bolile pulmonare și extra-pulmonare, care reduc *clearance*-ul pulmonar al  $\text{CO}_2$ , duc la hipercapnie și declanșează mecanisme compensatorii, care odată depășite, apare acidemia (IR decompensată). Aceste boli pot fi:

- Toate pneumopatiile cu hipoventilație alveolară.
- Bolile neuromusculare care duc la hipoventilație (miastenia gravis).
- Disfuncții primare ale SNC care duc la deprimarea centrului respirator.
- Hipoventilația de origine chimică (droguri, medicamente).

Răspunsul compensator la retenția sanguină de  $\text{CO}_2$  este creșterea concentrației de bicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ).

Retenția acută de  $\text{CO}_2$  duce la creșterea  $\text{PaCO}_2$  asociată cu o schimbare minimă a concentrației plasmatice de bicarbonat. Aceasta se datorează faptului că mijloacele compensatorii care intervin în hipercapnia acută sunt

puțin eficiente. Ele realizează tamponarea  $\text{CO}_2$  difuzat în celule, și implicit a  $\text{H}^+$  rezultați din  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , cu ajutorul sistemelor tampon locale: hemoglobina din hematii și proteinele din țesuturi. Din această reacție rezultă o cantitate mică de bicarbonat care trece în plasmă.

Normal  $\text{HCO}_3^-$  este de 25 mEq/l (sau 65 vol.  $\text{CO}_2\%$ ). Pentru o creștere a  $\text{PaCO}_2$  cu 10 mmHg, nivelul  $\text{HCO}_3^-$  plasmatic crește cu aprox. 1 mEq/l și pH-ul sanguin scade cu aprox. 0,08. Se realizează starea de IR decompensată cu acidoză respiratorie acută în care  $\text{PaCO}_2$  atinge valori de 70-80 mmHg,  $\text{HCO}_3^-$  crește până la 29 mEq/l, iar pH-ul scade între 7,10-7,20.

Acidoza respiratorie severă presupune o acidemie severă (pH < 7,10) care se asociază de obicei cu  $\text{PaO}_2 < 50$  mmHg și  $\text{PaCO}_2 > 80$  mmHg. Concentrațiile electroliților serici sunt de obicei în limite normale. Pot apărea hiperpotasemia și hiperfosfatemia, dar diferența anionică (excesul de baze) rămâne normală.

Tabloul de acidoză respiratorie acută descris ține 1-5 zile. După 2-5 zile răspunsul compensator renal (creșterea secreției de  $\text{H}^+$  și producția crescută de  $\text{HCO}_3^-$  în nefronul distal) face ca  $\text{HCO}_3^-$  plasmatic să crească treptat. Pentru o creștere de 10 mmHg a  $\text{PaCO}_2$  bicarbonatul plasmatic crește cu 3-4 mEq/l și pH-ul scade cu 0,03. Aceste valori definesc starea de acidoză respiratorie cronică (IR decompensată cu acidoză respiratorie cronică).

Astfel  $\text{PaCO}_2$  este cuprinsă între 46-80 mmHg,  $\text{HCO}_3^-$  este cuprinsă între 35-39 mEq/l, iar pH-ul sanguin se situează în jurul valorii de 7,30 (tabelul III). Tulburarea electrolitică asociată este hipocloremia. În hipercapnia cronică, K seric este normal.

În acidoza respiratorie se constată uneori hiperuricemie datorită scăderii excreției urinare a acidului uric.

**Alte tulburări în IR. A. Retenția de sodiu și apă.** Hipoxemia moderată fără hipercapnie nu produce tulburări în metabolismul Na și  $\text{H}_2\text{O}$ . Hipoxemia severă și hipercapnia duc la retenție de Na și  $\text{H}_2\text{O}$  prin acțiuni exercitate asupra: fluxului sanguin renal (creșterea fracției de filtrare poate duce la retenția de Na), prin reabsorbția tubulară de Na și bicarbonat (stimulate de hipercapnie) și prin creșterea activității reninei plasmatice cu stimularea axei angiotensină-aldosteron și eliberarea de vasopresină. Punctul de plecare al acestor relee patogenice numeroase pare să fie hipercapnia severă.

Se apreciază că prezența edemelor în absența sindromului de insuficiență cardiacă dreaptă, în asociere cu hipercapnia și hipoxemia constituie un element de prognostic prost.

**B. Tulburări ale echilibrului acido-bazic.** La bolnavii cu IR pot apărea tulburări complexe ale echilibrului acido-bazic.

a) O creștere a concentrației bicarbonatului nepotrivită cu creșterea  $\text{PaCO}_2$  indică asocierea *alcalozei metabolice* la acidoza respiratorie.

Acest tablou se întâlnește în practica clinică la un bolnav cu IR cronică hipercapnică, cu acidoză respiratorie la care în urma tratamentului (oxigenoterapie controlată în concentrație mică  $\pm$  hemisuccinat de hidrocortizon + sti-



mulante respiratorii ± ventilație mecanică) se produce o scădere rapidă a  $\text{PaCO}_2$ . De obicei după corectarea hipercapniei se produce și scăderea bicarbonatului seric prin reducerea trecerii  $\text{H}^+$  în celule și creșterea excreției renale de bicarbonat și scăderea eliminării renale de acizi. La bolnavii cu hipopotasemie sau cu un volum sanguin eficace scăzut produse prin regim hiposodat, diuretice, corticoterapie prelungită, rinichiul reține bicarbonatul, urina e acidă și  $\text{HCO}_4$  nu scade odată cu normalizarea  $\text{PaCO}_2$  ducând la o stare de *alcaloză metabolică posthipercapnică*. Această stare persistă atât timp cât factorii care stimulează retenția renală de bicarbonat și excreția renală de acizi (hipopotasemia sau hipovolemia) nu sunt corectate.

Alcaloza posthipercapnică are următoarele implicații clinice:

– Schimbarea rapidă a  $\text{PaO}_2$  prin întreruperea bruscă a oxigenoterapiei reduce fluxul sanguin cerebral și determină scăderea cantității de oxigen oferite creierului. În această situație alcaloza posthipercapnică crește iritabilitatea neuromusculară și scade pragul convulsiilor. Se instalează un sindrom neurologic care constă în anxietate sau confuzie, tremurături, flapping, mioclonii, convulsii, comă. Acest sindrom are prognostic prost și mulți bolnavi pot deceda în cursul acestor tulburări.

– Alcaloza are un efect inhibitor asupra centrului respirator, ceea ce poate duce la creșterea  $\text{PaCO}_2$  și agravarea hipoxemiei.

b) O scădere prea mare a  $\text{HCO}_3^-$  față de  $\text{PaCO}_2$  sugerează asocierea *acidozei metabolice*. În practică această situație se întâlnește când la un bolnav cu IR hipercapnică cronică, cu acidoză respiratorie acută (de pildă prin infecție respiratorie) se asociază și o criză de acidoză metabolică (diaree de exemplu, cu pierderea gastrointestinală de bicarbonat sau tratament cu acetazolamidă care inhibă acțiunea anhidrazei carbonice și reduce absorbția tubulară proximală de bicarbonat).

c) *Alcaloza respiratorie* se caracterizează printr-o scădere a  $\text{PaCO}_2$  și o creștere a pH-ului sanguin (alcalemie). Ea apare în urma eliminării excesive a  $\text{CO}_2$  prin plămâni.

Orice boală care crește nepotrivit frecvența ventilației și *clearance*-ul  $\text{CO}_2$  poate produce alcaloză respiratorie. De exemplu:

– Bolnavii cu IR de tip I pot avea hiperventilație datorită hipoxemiei (bolnavii cu emfizem panacinar sever, cu BPCO forma „pink puffers“, bolnavi cu astm bronșic sever).

– Bolnavii cu afecțiuni bronhopulmonare care stimulează primitiv ventilația însoțindu-se de tahipnee pot avea alcaloză respiratorie asociată, de obicei, la hipoxemie (embolii pulmonare, pneumonii întinse, fibroză pulmonară difuză).

În concluzie în IR cu hipoxemie, hiperventilația și alcaloza respiratorie sunt produse prin factori multipli: acțiunea centrală a hipoxemiei, impulsuri neurogene pornite din țesutul pulmonar, anxietate, hipoxie alveolară. În alcaloza respiratorie tamponarea tisulară și retenția de acid la nivelul rinichiului duc la scăderea bicarbonatului plasmatic și contracarează creșterea pH-ului sanguin.

TABELUL IV

## Modificările parametrilor sanguini în tulburările echilibrului acido-bazic din IR

	Normal	Acidoză resp. acută	Acidoză resp. cronică	Alcaloză resp. acută	Alcaloză resp. cronică	Alcaloză post. hiper- capnică
pH	7,40	7,26	7,35	7,62	7,46	7,54
PaCO <sub>2</sub>	40-45 mmHg	60 mmHg	60 mmHg	20 mmHg	20 mmHg	40 mmHg
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24 mEq/l	26	32	20	14	32

În *alcaloza respiratorie acută* scăderea PaCO<sub>2</sub> cu 10 mmHg determină prin intervenția mijloacelor compensatorii de mai sus, scăderea HCO<sup>-</sup> cu 2 mEq/l și creșterea pH-ului sanguin cu 0,08. Cloremia este crescută.

*Alcaloza respiratorie cronică* se instalează după câteva ore de la debutul scăderii PaCO<sub>2</sub>. Secreția de H<sup>+</sup> în tubul distal scade și HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> seric scade. Pentru fiecare 10 mmHg scădere a PaCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> scade cu 5-6 mEq/l și pH-ul crește numai cu 0,02. Cloremia este crescută.

## MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice, relativ puțin specifice, ale IR sunt produse de hipoxemie, hipercapnie și acidoza respiratorie.

A. **Hipoxemia** produce, în funcție de gradul de severitate și rapiditate a instalării, următoarele tulburări:

1. *Tulburări respiratorii*: dispnee, tahipnee, efort respirator crescut.
  2. *Tulburări cardiace*: tahicardie, alte aritmii cardiace, hipertensiune arterială sau hipotensiune, hipertensiune pulmonară și cord pulmonar.
  3. *Tulburări neuro-psihice*: cefalee, apatie, lentoarea ideatiei, tulburări de concentrare și de memorie, pierderea raționamentului, tulburări de personalitate, paranoia, instabilitate motorie și alterarea stării de conștiință.
  4. *Tulburările digestive* constau în dispepsie (dureri abdominale, balonări, senzație de plenitudine gastrică).
  5. *Poliglobulie*.
  6. *Tulburările generale* constau în astenia fizică și scăderea ponderală.
- Aceste tulburări se pot sistematiza după rapiditatea instalării hipoxemiei (tabelul V).

**Hipoxemia acută** produce dispnee cu tahipnee și tahicardie cu hipertensiune arterială. Hipoxemia severă instalată rapid poate duce la bradicardie, deprimarea miocardului și șoc.

*Tulburările neurologice* din hipoxemia acută sunt asemănătoare cu sindromul de alcoolism acut: instabilitate motorie, alterarea ideatiei, deprimarea centrilor medulari.

Indicatorul cel mai specific de hipoxemie acută este cianoza buzelor, mucoaselor și unghiilor. Mecanismul de producere al cianozelor constă în creșterea hemoglobinei reduse (de obicei peste 5 g%) și scăderea fluxului sanguin

TABELUL V

## Simptomatologia hipoxemiei

	<i>Hipoxemie acută</i>	<i>Hipoxemie cronică</i>
Tulburări respiratorii și cardio-vasculare	Dispnee, tahipnee Tahicardie, hipertensiune arterială sau bradicardie cu hipotensiune arterială Hipertensiune arterială pulmonară acută Cord pulmonar acut Aritmii cardiace	Dispnee cronică Hipertensiune arteriolo-pulmonară cr. Cord pulmonar cronic
Tulburări neuropsihice	Sindrom neuropsihic asemănător alcoolismului acut: instabilitate motorie, alterarea ideatiei	Somnolență Tulburări de atenție Apatie
Semne fizice specifice	Cianoza	Tulburări ale personalității Poliglobulia Hipocratismul digital

la nivelul tegumentelor și mucoaselor. La examenul fizic detectarea cianozei comportă un grad de subiectivism în sensul că presiunea parțială ( $\text{PaO}_2$ ) la care un observator găsește cianoza este variabilă ( $\text{PaO}_2 < 40\text{-}50$  mmHg).

**Hipoxemia cronică** produce un tablou clinic care asociază modificări neurologice, cardio-vasculare și hematologice.

Acuzele sunt în principal secundare *tulburărilor sistemului nervos central* (SNC): somnolență, lipsa de atenție, apatie, oboseală, lungirea timpului de reacție, schimbarea personalității, paranoia.

*Modificările cardio-vasculare* constau în hipertensiune pulmonară și cord pulmonar.

Hipoxemia și desaturarea hemoglobinei, de obicei la valori de  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg și  $\text{SaO}_2 < 90\text{-}85\%$  se asociază cu scăderea pH-ului sanguin sub 7,40-7,30 și cu creșterea presiunii medii în artera pulmonară  $\geq 25$  mmHg. Aceasta se instalează de obicei cronic, dar nu sunt excluse „crize” de hipertensiune pulmonară cu dilatație de cord drept, datorită desaturării acute severe a hemoglobinei circulante, prin agravarea unei hipoxemii preexistente. Astfel, în bronhopneumopatia cronică obstructivă cu hipoventilație nocturnă, accentuată în timpul fazei REM a somnului, se pot produce hipoxemii extrem de severe ( $\text{PaO}_2 = 20\text{-}30$  mmHg) cu hipertensiune arterială pulmonară mult peste valorile diurne și insuficiența cardiacă dreaptă acută.

Vasoconstricția arteriolară pulmonară rezultă în urma hipoxemiei din capilarele alveolare și pH-ul acid din micile artere pulmonare.

Se adaugă reducerea anatomică a ariei de perfuzie din unele boli și hiperinflația care cresc și ele rezistența vasculară pulmonară.

HTP critică este de 25 mmHg (pentru valorile presiunii arteriale medii). La această tensiune pulmonară sau la o depășire a acestei cifre, apar modificări ECG și alte semne de cord pulmonar.

Hipoxemia cronică asociată cu hipercapnia cresc reabsorbția renală a bicarbonatului de sodiu și produc edeme în absența insuficienței cardiace drepte.

Indicatorii cei mai specifici pentru hipoxemia arterială cronică sunt poliglobulia și hipocratismul digital.

*Stimularea hematopoiezei* în cursul unei hipoxemii cronice se traduce prin creșterea hematocritului, a volumului sanguin și a debitului sanguin pulmonar. Uneori poliglobulia e mascată de o creștere proporțională a volumului plasmatic. Totuși creșterea hemoglobinei și hematocritului nu reflectă exact intensitatea răspunsului eritropoietic la hipoxemie.

B. Semnele asociate cu **hipercapnia** se corelează cu presiunea parțială a  $\text{CO}_2$  și, mai ales, cu rapiditatea instalării hipercapniei sau a creșterii  $\text{PaCO}_2$  (tabelul VI).

**Hipercapnia acută** produce semne neurologice, vasculare și respiratorii.

*Sindromul neurologic* se numește encefalopatie hipercapnică și constă în somnolență, dezorientare temporo-spațială, confuzie sau insomnie și anxietate. Bolnavul prezintă tremurături involuntare și asterixis. Riscul de a face encefalopatie hipercapnică apare la  $\text{PaCO}_2 > 70$  mmHg. Coma („narcoză prin  $\text{CO}_2$ “) se produce la valori ale  $\text{PaCO}_2 > 80$  mmHg. Narcoza prin hipercapnie comportă două pericole: 1. *clearance*-ul căilor aeriene este practic nul la bolnavul comatos; 2. centrul respirator poate fi stimulat, în aceste condiții, numai de acidoza secundară hipoxemiei. Scăderea centrală a pH-ului poate fi corectată prin oxigenoterapie, ceea ce diminuează stimulul respirator, agravează hipoventilația și mărește  $\text{PaCO}_2$  până la valori fatale ( $\text{PaO}_2 = 90-100$  mmHg).

*Efectele vasculare* ale hipercapniei sunt rezultatul acțiunii  $\text{CO}_2$  la două niveluri: vasoconstricție prin simpaticotonie generalizată și vasodilatație prin acumulare locală a  $\text{CO}_2$ . Rezultă un „amestec“ fiziopatologic cu manifestări

TABELUL VI

Simptomatologia hipercapniei

	<i>Hipercapnie acută</i>	<i>Hipercapnie cronică</i>
Sindromul neurologic	Encefalopatie hipercapnică ( $\text{PaCO}_2 > 70$ mmHg) Comă sau „narcoză“ prin $\text{CO}_2$ ( $\text{PaCO}_2 > 80$ mmHg)	Hipertensiune intracraniană cronică FO cu vase tortuoase și edem pilar
Efecte cardiovasculare	Tahicardie (simpaticotonie), aritmii Vasodilatație cerebrală (Hipertensiune intracraniană) Extremități calde, umede (vasodilatație locală) TA sistemică variabilă (Hipertensiune sau hipotensiune tardiv)	Valori mari ale $\text{PaCO}_2$ pot fi tolerate bine de bolnavi dacă s-au instalat lent și dacă bolnavul primește oxigenoterapie continuă în concentrație mică
Efecte respiratorii	Tahipnee sau senzație de dispnee „tocită“ la valori mari ale $\text{PaCO}_2$	

variabile = tahicardie, transpirație, extremități calde, aritmii cardiace, hipertensiune intracraniană (prin vasodilatație cerebrală).

Tensiunea arterială sistemică este normală, scăzută sau crescută.

*Acuzele respiratorii* sunt dependente de gradul creșterii  $\text{PaCO}_2$ ; creșteri mici de  $\text{PaCO}_2$  produc tahipnee și cresc ventilația totală, iar creșterile mari deprimă respirația și senzația de dispnee se atenuează.

**Hipercapnia cronică** produce semne clinice puțin intense, dacă creșterea  $\text{PaCO}_2$  este lentă. Tabloul clinic cel mai frecvent este secundar unei hipertensiuni intracraniene cronice și simulează o tumoră cerebrală (cefalee și amețeli prin vasodilatație cerebrală, edem papilar, vase retiniene tortuoase în FO), tremor muscular, asterixis.

Valori mari ale  $\text{PaCO}_2$  instalate lent, care în condițiile unui tablou clinic de IR acută ar putea produce moartea, sunt tolerate acceptabil de un bolnav cu oxigenoterapie continuă în concentrație și debit mic.

C. **Acidoza respiratorie** poate produce prin ea însăși tulburări ale stării de conștiență, hipertensiune pulmonară, aritmii cardiace și dispnee, cu creșterea efortului respirator.

## EXPLORAREA DE LABORATOR

Explorarea bolnavului cu IR se face diferențiat în raport cu tipul și severitatea IR, precum și în funcție de etiologia și complicațiile acestui sindrom.

Principalele metode de explorare folosite sunt: *explorările funcționale respiratorii* (ventilatorii, gazometria, echilibrul acido-bazic sanguin), *examenul radiologic toraco-pulmonar*, *examenul de spută*, *bronhoscopia*, *ECG*.

Explorarea de laborator a bolnavului cu IR are următoarele obiective:

1. **Diagnosticul pozitiv al IR, evidențierea tipului de IR și aprecierea severității hipoxemiei și hipercapniei.** Acest obiectiv se realizează prin dozarea presiunilor parțiale ale gazelor sanguine ( $\text{PaO}_2$  și  $\text{PaCO}_2$ ) și determinarea saturației hemoglobinei în  $\text{O}_2$  ( $\text{SaO}_2$ ). Aceste determinări se fac cu ajutorul unor metode invazive sau neinvazive. Determinările neinvazive se fac prin metode transcutanate care folosesc oximetria la nivelul lobului urechii sau degetului (oximetrie pulsatilă pentru determinarea  $\text{PaCO}_2$ , determinarea  $\text{SaO}_2$  și electrozi transcutani pentru determinarea  $\text{PaCO}_2$ ). Determinările invazive pe sângele arterial se realizează la bolnavii severi prin recoltarea probelor de sânge prin catetere arteriale (radial, axilar, femural etc.) și măsurarea  $\text{PaO}_2$  și  $\text{PaCO}_2$  și pH-ului sanguin cu ajutorul unor analizoare speciale și a  $\text{SaO}_2$  cu oximetria cu reflexie. Recent, pentru monitorizarea  $\text{SaO}_2$  se folosesc catetere din fibre optice pentru oximetria de reflexie.

2. **Diagnosticul acidozei respiratorii sau a altor tulburări acido-bazice electrolitice asociate** se face prin: dozarea  $\text{HCO}_3^-$  seric (echipament Astrup); determinarea pH-ului sanguin, dozarea principalilor electroliți serici.

3. **Explorarea ventilației pulmonare** oferă informații asupra mecanismelor patogene ale IR și asupra gravității disfuncției ventilatorii. Se folosesc

spirometre portabile și debitmetre. Se măsoară debitul expirator instantaneu de vârf (PEFR), capacitatea vitală (CV) și capacitatea vitală forțată (CVF), ventilația pe minut.

Frecvența respirației și deprimarea CV constituie indicatori buni ai severității disfuncției ventilatorii. O CVF < 20 ml/kg sugerează iminența IRA la bolnavul reintubat. O CVF < 10 ml/kg indică necesitatea ventilației mecanice.

Măsurarea PEFR poate fi influențată de oboseala musculară a bolnavului, dar constituie un indicator bun pentru evoluția sindromului obstructiv sever, mai ales la astmatici. Se pot realiza și alte măsurători cu echipamente speciale (presiunile inspiratorii și expiratorii maxime, rezistența căilor aeriene, curbele de presiune-volum).

Monitorizarea frecvenței respiratorii este necesară la bolnavii cu sindrom de apnee în timpul somnului, obstructivă sau centrală. Expansiunea toracelui și mișcările respiratorii se detectează la acești bolnavi cu baloane esofagiene, pletismografie corporeală, magnetometrie sau prin schimbările de impedanță dintre 2 electrozi de ECG. Fluxul aerian poate fi măsurat prin decelarea schimbărilor temperaturii și presiunii gazelor din aerul expirat folosind transductori sau aparate tip termistor.

Monitorizarea respirației trebuie individualizată atât în ceea ce privește determinările necesare cât și numărul acestor determinări.

4. **Determinarea gazelor în aerul expirat** se face printr-un echipament cu senzori pentru O<sub>2</sub> și CO<sub>2</sub> sau prin spectrometrie de masă. Scopul este de a calcula consumul de O<sub>2</sub> și producția de CO<sub>2</sub>, raportul dintre spațiul mort și volumul curent. Determinările se fac cu indicații limitate, la bolnavii care necesită ventilație mecanică.

5. **Examenul radiologic** are următoarele indicații:

– în cadrul examinării complete a oricărui bolnav cu IR. Semnele radiologice ajută la diagnosticul sindromului de detresă respiratorie, al pneumoniei de aspirație, al unei bronhopneumonii întinse, al BPCO, al insuficienței cardiace congestive sau al tromboembolismului pulmonar, al unui pneumotorax sau unui revărsat lichidian pleural. Explorarea radiologică este utilă și pentru diagnosticul complicațiilor unor cateterisme (pneumotorax, pneumomediastin, atelectazie);

– pentru urmărirea evoluției bolii pleuro-pulmonare asociate cu IR;

– pentru poziționarea cateterelor, a tubulaturii și electrozilor necesari pentru monitorizare și tratamentul bolnavului.

6. **Evaluarea etiologică a infiltratelor pulmonare** evidențiate de examenul radiologic la un bolnav cu IR. Această evaluare se realizează prin obținerea de material pentru examenul bacteriologic și histologic prin:

– examenul de spută;

– aspirația traheo-bronșică și spălătura bronșică cu aspirație prin bronhoscop sau transtoracic;

– biopsie traheo-bronșică sau transtoracică.

7. **Bronhoscopia** are următoarele indicații:

- diagnosticul și tratamentul atelectaziei;
- aspirația de corp străin;
- diagnosticul hemoptiziei;
- colectarea de material pentru examenul bacteriologic și histologic;
- tratament (intubare).

8. **ECG** este o explorare care oferă informații indirecte dar deosebit de utile despre evoluția sindromului de IR.

Tahicardia brusc instalată indică o înrăutățire a oxigenării țesuturilor, iar bradicardia poate constitui un semn de prognostic prost la bolnavul cu hipoxemie severă. Hipoxemia, acidemia sau alcalemia pot produce aritmii atriale sau ventriculare. IR decompensată se asociază frecvent cu tahicardie atrială multifocală, iar criza nocturnă de hipertensiune pulmonară cu semne ECG de cord pulmonar acut.

9. **Monitorizarea hemodinamică invazivă** prin cateterizare arterială pulmonară și sistemică se face la bolnavii critici medico-chirurgicali, în unitățile de terapie intensivă.

10. **Alte explorări biochimice:** monitorizarea funcției renale (creatinina serică și volumul urinar), dozarea electrolitelor, glicemiei.

## COMPLICAȚIILE IR

Populația afectată de IR este de toate vârstele: de la tineri cu sindrom de detresă respiratorie și până la oameni în vârstă cu boli cronice respiratorii cu disfuncții ventilatorii severe obstructive sau restrictive. Cauza morții în IR acută sunt hipoxemia severă și/sau hipercapnia severă cu acidoză respiratorie. Odată depășit stadiul acut al IR (ore-zile) evoluția ulterioară a bolnavului poate fi agravată de complicații viscerale care cresc numărul cauzelor de morbiditate și mortalitate la acești bolnavi.

**Complicațiile pulmonare** constau în: embolii pulmonare, sindromul barotraumatic, fibroza pulmonară, pneumoniile și complicațiile secundare instrumentării specifice serviciului de terapie intensivă.

Aproximativ 27% din bolnavii cu IR severă decedați în secțiile de terapie intensivă au embolii pulmonare la necropsie. Aproximativ 50% din tromboembolii la acești bolnavi nu sunt diagnosticate în timpul vieții. Examenul clinic, radioscopia pulmonară, scintigrama pulmonară sunt de multe ori nespecifice pentru diagnostic sau neconcludente. Angiografia pulmonară constituie tehnica cea mai utilă pentru diagnostic. De aceea alternativa rezonabilă față de dificultatea de diagnostic este tratamentul profilactic al emboliilor pulmonare.

Sindromul barotraumatic constă în producerea de pneumotorax, pneumomediastin sau emfizem subcutanat la bolnavii cu ventilație mecanică. Incidența sa este mică (1-4% din pacienții ventilați). Incidența este mare la bolnavii cu detresă respiratorie (38-48%).

Fibroza interstițială difuză apare în special după sindromul de detresă respiratorie acută. Ea se dezvoltă în două faze: o fază exsudativă (infiltrat cu mononucleare, hiperplazie de celule alveolare, membrane hialine) și o fază proliferativă cu fibroză.

Prima fază se dezvoltă în prima săptămână de la debutul sindromului de detresă respiratorie, iar a doua la 2-3 săptămâni. Alți bolnavi cu acest sindrom fac o fibroză interstițială asociată cu transformarea chistică a căilor aeriene (displazie bronhopulmonară), iar alții plămân hiperlucent unilateral.

**Complicațiile gastro-intestinale** includ pneumoperitoneul (asociat cu ventilația mecanică) și hemoragiile gastro-intestinale (10-30%, chiar 85% în sindromul de detresă respiratorie acută).

Hemoragiile se produc prin ulcer gastro-duodenal, esofagită sau ulcerări gastrice de stres. Defectele de coagulare care pot apărea la acești bolnavi grav (unii bolnavi cu sindrom de detresă respiratorie devin trombocitopenici) potențează hemoragiile.

**Complicațiile renale.** Insuficiența renală care apare la bolnavii cu IR acută este semn de prognostic prost. Combinația insuficiență respiratorie acută + insuficiență renală acută duce la o mortalitate de 60%. Patogenia insuficienței renale constă în hipovolemie, hipotensiune, septicemie, medicamente nefrotoxice, deshidratare agresivă prin diuretice, hemoragie gastro-intestinală. La acestea se adaugă hipoxemia, acidoza.

Detectarea insuficienței renale poate fi la început îngreunată de existența unei concentrații scăzută de creatinină serică care poate exista la acești bolnavi cu malnutriție calorică și proteică.

**Complicațiile cardiovasculare** constau în: aritmii (53%), hipotensiune și diminuarea debitelor cardiace. Hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg) și acidoza ( $\text{pH} < 7,20$ ), eventual hipopotasemia ( $\text{K} < 3,5$  mEq/l) sunt principalii factori predispozanți pentru producerea aritmiilor ventriculare. La acestea se adaugă unele medicamente (Eufilina, simpaticomimeticele).

**Complicațiile infecțioase** joacă un rol important atât în declanșarea insuficienței respiratorii acute cât și în morbiditatea și mortalitatea bolnavilor cu insuficiență respiratorie.

Cea mai frecventă complicație infecțioasă este pneumonia nosocomială (cu *Klebsiella*, *pseudomonas*, *stafilococ*, *pneumophilla legionella*). Diagnosticul pneumoniilor nosocomiale la bolnavii cu IR poate greși în minus sau în plus. Astfel 37% din bolnavii diagnosticați radiologic cu infiltrate difuze bilaterale au histologic pneumonie, iar 20% din bolnavii diagnosticați cu pneumonie au de fapt o pneumopatie difuză de altă natură (de ex. hemoragie alveolară).

**Complicațiile hematologice** în IR acută sunt anemia (hemoragii, flebotomii excesive) și trombocitopenia (frecventă în sindromul de detresă respiratorie).

Apariția trombocitopeniei se asociază cu mortalitate crescută; la fel și asocierea sindromului de coagulare intravasculară diseminată la sindromul de detresă respiratorie produce mortalitate mare.

**Complicațiile nutriționale** constau în malnutriție proteică și calorică la bolnavii grav și la bolnavii cu insuficiență respiratorie cronică. La aceștia din



urmă se constată și tendința de a-și crește  $\text{PaCO}_2$  după administrarea unor cantități de carbohidrați în perfuzii sau per os.

**Complicațiile IR cronice** constau în: poliglobulie, denutriție, hipertensiune pulmonară cronică și cord pulmonar cronic.

**Disfuncția și insuficiența contractilă a mușchilor respiratori (IMR).** IMR poate fi o cauză precipitantă a sindromului de IR acută sau poate surveni ca o complicație asociată sindromului de IR acută sau cronică.

IMR apare în 2 categorii de împrejurări clinice:

– în bolile toraco-pulmonare care cresc travaliul respirator depășind capacitatea de contracție a mușchilor respiratori. Aceasta se realizează prin mecanisme multiple (tulburări mecanice secundare deformărilor osoase sau prin fibroză pleuro-pulmonară, afectarea unității funcționale neuromusculare, atelectazii întinse, embolii pulmonare multiple, hiperinflație prin sindrom obstructiv, stare de nutriție precară, hipoxemie, acidoză, deficit de K, Mg și fosfor, șoc);

– prin bolile neuro-musculare, în care forța și dimensiunile mușchilor respiratori sunt așa de scăzute încât sunt sub limita travaliului obișnuit cerut de o respirație liniștită.

Bolile care produc IMR sunt înregistrate în tabelul VII.

TABELUL VII

#### Cauzele insuficienței mușchilor respiratori

##### *Boli obstructive ale căilor aeriene*

Obstrucția căilor aeriene superioare (laringe, trahee)

Obstrucția difuză a căilor aeriene intrapulmonare (astm bronșic, bronșită cronică obstructivă, emfizem, BPCO, fibroză chistică)

##### *Boli restrictive ale toracelui*

Obezitate

Cifoscolioză

Fibroză pleurală masivă

##### *Boli neuromusculare*

Medulare (traumatisme, tumori, poliomielită, SLA)

Neuropatii periferice (s. Guillain-Barré, paralizie diafragmatică izolată)

Myastenia gravis

Miopatii, distrofii musculare

Oboseala mușchilor respiratori are 2 componente în funcție de rata spontană a stimulării neurale a mușchilor respiratori.

a) Oboseala „de mare frecvență” apare rapid, odată cu eforturi contractive mari și dispare rapid în repaus.

b) Oboseala „de joasă frecvență” se dezvoltă mai lent dar este severă și necesită multe ore pentru dispariția, sa. Deoarece stimularea neurală normală se face predominant cu frecvență scăzută, această componentă a oboselii musculare are importanță clinică mai mare.

Oboseala mușchilor respiratori poate duce la IR acută cu acidoză respiratorie acută. Clinic, fenomenul este sugerat de dispnee intensă (care răs-

punde la ventilația mecanică), tahipnee cu respirație superficială, mișcări respiratorii asincrone ale toracelui și abdomenului uneori cu caracter brusc și cu alură spasmodică. Creșterea  $\text{PaCO}_2$  confirmă insuficiența ventilației alveolare și instalarea insuficienței respiratorii.

Diagnosticul de laborator al IMR apreciază rezistența mușchilor respiratori la oboseală, forța mușchilor respiratori și oboseala diafragmului. Forța mușchilor se măsoară prin determinarea presiunilor inspiratorii și expiratorii maxime atinse la nivelul gurii în timpul respirației dirijate într-un conduct închis.

Rezistența la oboseală a mușchilor respiratori se apreciază prin determinarea hiperpneei maxime susținute în unitatea de timp care nu se însoțește de creșterea  $\text{PaCO}_2$ .

Oboseala diafragmului se apreciază prin electromiograma diafragmatică.

## FORME PARTICULARE DE IR

### SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ (SDRA) LA ADULT

La adult, SDRA este o formă de IR acută, care se caracterizează clinic prin dispnee severă, tahipnee, cianoză și hipoxemie refractare la oxigenoterapie, iar radiologic prin infiltrate alveolare difuze, bilateral. Fiziopatologic în SDRA se produc: scăderea brutală a complianței pulmonare, un sindrom restructiv sever, șunt intrapulmonar dreapta-stânga și hipertensiune arterială pulmonară, cu o presiune de umplere atrială stângă normală. SDRA este o formă specială de edem pulmonar acut necardiogen, la care se asociază multiple suferințe viscerele datorită unui proces inflamator difuz care afectează celulele endoteliale capilare din toate organele.

Sinonime: atelectazie congestivă, atelectazie hemoragică, insuficiență pulmonară posttraumatică, plămânul de șoc, atelectazie benignă, *capillary leak syndrom*, boala cu membrane hialine a adultului etc.

**Etiologie.** Incidența SDRA a rămas practic aceeași în ultimii 30 de ani, cu toate remanierele produse în definirea sindromului. Ea este apreciată în SUA la 150 000 cazuri/an cu o mortalitate variabilă (10-90%) ce depinde de stadiul SDRA, vârsta bolnavului și etiologia sindromului. SDRA apare în cadrul a numeroase situații clinice (tabelul VIII).

Cea mai frecventă cauză este septicemia bacteriană. SDRA apare la 18-23% din bolnavii cu septicemie, mai ales la cei cu hipotensiune. Incidența este și mai mare la bolnavii cu septicemie intubați (38%) și la cei cu septicemie asociată cu alte două cauze etiologice ale SDRA. Cel mai frecvent SDRA a apărut la bolnavii cu septicemie la care s-au asociat traumatisme pulmonare, aspirarea de conținut gastric și/sau transfuzii de sânge multiple. Toate tipurile de șoc produc SDRA. De altfel SDRA a fost denumit și „plămânul de șoc”. Șocul septic se asociază cel mai frecvent cu SDRA și dau împreună o mortalitate foarte mare (90%). Șocul hemoragic produce SDRA în 2-7% din cazuri, dar frecvența SDRA este mai mare dacă se asociază traumatismele și transfuziile repetate.

TABELUL VIII

**Condiții asociate cu sindromul de detresă respiratorie la adult (SDRA)**


---

Șoc (septic, hemoragic, cardiogen etc.)
Infecții (pneumonie virală, pneumonie bacteriană, pneumonii cu gramnegativi, legioneloză etc.)
Aspirație de lichid gastric (pH <2,5)
Traumatisme (arsuri, contuzie pulmonară, traumatisme cerebrale)
Inhalare de gaze toxice (oxigen, NH <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , fosgen, smoke)
Ingestia de medicamente (heroină, barbiturice, tiazide, salicilați, colchicină, Dextran 40 etc.)
Condiții metabolice (acidocetoză diabetică, uremie)
Cauze diverse: pancreatită acută, embolii grăsoase, lichid amniotic, transfuzii multiple, CID, eclampsie, postcardioversie, post by pass cardio-pulmonar

---

TABELUL IX

**Criterii pentru diagnosticul SDRA***Tablou clinic:*

- istoric sugestiv
- tahipnee >20 respirații/minut, respirație laborioasă
- excluderea: EPA cardiogen, afectarea predominantă a cordului stâng, boli pulmonare cronice

*Modificări radiologice:*

- infiltrate difuze pulmonare interstițiale (inițial) apoi și alveolare

*Explorare respiratorie:*

- PaO<sub>2</sub> <50 mmHg
- complianța pulmonară <50 ml/cm H<sub>2</sub>O
- hipoxemie refractară la creșterea FiO<sub>2</sub> (*fraction of inspired oxygen*):  
PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 mmHg
- presiunea arterială pulmonară blocată <18-19 mmHg

*Date anatomice:*

- plămâni grei, umezi (>1 000 g)
  - atelectazie
  - membrane hialine
  - fibroză
- 

Șocul cardiogen poate produce SDRA, dar diagnosticul diferențial cu edemul pulmonar cardiogen este dificil în aceste cazuri.

Bolnavii care au suferit traumatisme multiple au un mare risc de a face SDRA (14-22%).

Agresiunile calorice produc SDRA prin mecanisme incomplet elucidate, ele includ însă un tonus crescut simpatic care produce deturnare sanguină din patul vascular sistemic spre cel pulmonar, producând hipervolemie și hipertensiune pulmonară.

Aspirarea pulmonară de conținut gastric produce SDRA în 34% din cazuri. Gravitatea sindromului este cu atât mai mare cu cât pH-ul gastric este mai acid și materialul aspirat conține particule alimentare. De cele mai

multe ori SDRA asociat cu aspirația conținutului faringian sau gastric se complică cu pneumonie de aspirație.

Diferitele droguri (supradozarea narcoticelor, heroină, barbiturice, hidroclorotiazide, aspirina, colchicina, citosin-arabinosid) pot produce edem pulmonar.

Frecvența SDRA în pancreatita acută este de 2-18% și apariția sa este mai frecventă la bolnavii cu șoc sau infecții. S-a citat de asemenea apariția SDRA în asociere cu insuficiența hepatică, uremia și cetoacidoza diabetică.

Patogenia SDRA asociat cu transfuziile multiple constă în producerea de microembolii pulmonare cu microagregate de fibrină și trombocite.

Asocierea SDRA cu coagulare intravasculară diseminată (CID) este frecventă (20-25%), dar relațiile de tip cauză-efect dintre cele două sindroame sunt incomplet cunoscute. Totuși cei mai mulți pneumologi consideră că CID este mai degrabă o complicație a SDRA.

Eclampsia și preeclampsia se complică cu edem pulmonar necardiogen, mai ales la gravidele cu travaliu prematur tratate cu corticosteroizi și agenți tocolitici (sulfat de magneziu, fenoterol, terbutalină).

**Patogenie și modificări structurale.** Condițiile etiologice care produc SDRA pot leza membranele alveolo-capilare fie pe cale inhalatorie (aspirare de conținut gastric, gaze toxice, O<sub>2</sub> în concentrație mare, diverse microorganisme), fie pe cale hematogenă (septicemii, pancreatite, transfuzii repetate, embolii). Se pare că afectarea pulmonară (endoteliu capilar și epiteliul alveolar) face parte dintr-un proces inflamator difuz în care sunt implicate celulele endoteliale capilare din toate organele. De aici manifestările sindromului care constau în insuficiență respiratorie progresivă cu caracter acut și insuficiențe viscerele multiple. Cu alte cuvinte SDRA constituie o manifestare nespecifică, severă și acută, secundară unor cauze multiple, ele însele instalate acut.

Suferința endoteliului capilar și epiteliului alveolar se traduce prin congestie capilară, creșterea permeabilității capilare și trecerea apei și proteinelor în interstițiul pulmonar (edem interstițial). Se produc rupturi capilare și extravazare masivă de lichid, fibrină, hematii și leucocite în interstițiu, care depășește drenajul limfatic. Alveolele se umplu cu lichid, bogat în proteine care se revarsă apoi în jurul spațiilor aeriene, luând aspectul de membrană hialină. Edemul pulmonar necardiogen produs determină inflamație interstițială, iar afectarea celulelor de tip II împiedică producerea de surfactant, care limitează în stare normală colapsul alveolar.

*Modificările structurale din SDRA* constau în afectarea difuză a alveolelor pulmonare. Această afectare parcurge trei faze:

- O fază exsudativă (24-96 ore), care se caracterizează prin edem alveolar și interstițial, congestie capilară, distrugerea celulelor alveolare de tip I și formarea membranelor hialine.

- O fază proliferativă precoce (3-10 zile) în timpul căruia crește numărul celulelor alveolare de tipul II, se produce infiltrarea celulară a septurilor alveolare (fibroblaști, leucocite, histiocite), organizarea membranelor hialine și producerea microatelectaziilor.

- O fază proliferativă tardivă (7-10 zile) în cursul căreia se produce fibroza membranelor hialine, a septurilor alveolare și a ductelor alveolare.

*Mecanismele* care duc la modificările structurale descrise implică celule și substanțe umorale. Neutrofilele și macrofagele alveolare, alături de proteinele sistemului complementului constituie principalii factori patogenici care declanșează SDRA. Acțiunea lor este amplificată de o serie de mediatori: proteaze (elastaze, collagenaze, cathepsine), radicali toxici ( $O_2^-$ ,  $H_2$ ,  $O_2$ ,  $OH$ ), citokine (TNF,  $IL_1$ ), mediatori lipidici (eicosanoizi, factori care activează trombocitul). Lezarea celulelor alveolare de tip II afectează secreția de surfactant.

Fibroza interstițială și intraalveolară care urmează sindromului de hiperpermeabilizare capilară se datorează: endotoxinemiei, macrofagelor alveolare și limfocitelor activate care stimulează sinteza țesutului conjunctiv și proliferarea fibroblaștilor.

În același timp celulele endoteliale afectate nu mai inhibă proliferarea fibroblaștilor. Unele măsuri terapeutice ca ventilația mecanică cu presiune pozitivă la sfârșitul expirului (PEEP), oxigenoterapia în concentrație mare și transfuzia de trombocite, măresc răspunsul fibrozant din interstițiul pulmonar.

Afectarea difuză endotelială poate fi agravată și prin sindromul de coagulare intravasculară diseminată care complică SDRA în 25% din cazuri. Trombocitopenia este prezentă chiar când sindromul de coagulare intravasculară diseminată nu este diagnosticat. Producții de liză ai fibrinogenului sunt în același timp markerii afectării microvasculare pulmonare și factori patogenici ai permeabilizării capilarelor alveolare.

**Fiziopatologie.** SDRA se caracterizează printr-un sindrom restrictiv cu reducerea complianței plămânului.

Această reducere se datorează edemului interstițial, inflamației și fibrozei care împiedică expansiunea plămânului. Pentru a obține o schimbare de volum pulmonar sunt necesare datorită acestui fapt presiuni mari transpulmonare. Complianța redusă duce la scăderea capacității totale pulmonare (CPT) și capacității reziduale funcționale (CRF) care sunt volumele de repaus ale plămânilor. Aceasta înseamnă că alveolele și căile aeriene sunt anormal de mici la sfârșitul expirului. La persoanele normale CRF rămâne mai mare decât volumul la care se produce închiderea alveolelor și a căilor aeriene în expir. Închiderea căilor aeriene și alveolelor are loc întâi la bazele plămânilor, unde fluxul sanguin este mai mare.

În SDRA, CRF este atât de redusă încât este depășită de volumul de închidere. De aceea multe spații aeriene vor fi închise la sfârșitul expirului și nu pot participa la schimburile de gaze. Combinația de alveole inundate de edem și alveole colabate produce o tulburare severă a raportului VA/Q încât sângele venos nu poate fi oxigenat în plămâni, realizând un șunt intrapulmonar dreapta-stânga.

Toate aceste modificări duc la hipoxemie severă refractară care este caracteristică pentru SDRA.

La debutul SDRA schimburile de  $CO_2$  nu sunt sever reduse. Mulți bolnavi chiar au hipocapnie datorită reflexelor mecanice din țesutul pulmonar

și hipoxemiei care stimulează hiperventilația. Totuși, producția de  $\text{CO}_2$  crește pe măsură ce travaliul respirator crește odată cu evoluția severă a sindromului. Se adaugă pierderea funcțională sau anatomică de capilare pulmonare care poate fi obiectivată prin scăderea capacității de difuziune a CO. În felul acesta poate apărea hipercapnie.

La unii bolnavi cu SDRA se produce o instabilitate hemodinamică sau chiar o disfuncție miocardică netă. În fazele precoce ale SDRA apare o rezistență vasculară pulmonară crescută prin vasospasm reactiv și tromboze in situ. Acestea, eventual asociate cu tulburarea produsă de PEEP, pot supraîncărca relativ acut cordul drept. Sindromul septic care induce SDRA poate contribui în plus prin hipotensiune sistemică și acidoză metabolică la instabilitatea hemodinamică.

În fazele tardive ale SDRA, când se produc o alterare difuză a parenchimului pulmonar și obliterări vasculare pulmonare semnificative, se constituie de obicei o hipertensiune pulmonară fixă și eventual semne de insuficiență cardiacă dreaptă.

Cantitatea de collagen crește în paralel cu inflamația ducând la fibroză pulmonară interstițială în etapa de retrocedare a edemului pulmonar. Fibroza se poate combina cu leziuni emfizematoase care se produc fie prin agresiunea inițială asupra țesutului elastic alveolar, fie datorită unei concentrații mari de  $\text{O}_2$  administrate sau unei presiuni pozitive de ventilare la bolnavii tratați cu ventilație mecanică.

#### **Tabloul clinic.** SDRA evoluează în 4 faze:

Faza I se caracterizează prin prezența cauzei acute a sindromului, tahicardie, tahipnee, cu sau fără alcaloză respiratorie, fără alte semne fizice și modificări radiologice.

Faza II este o perioadă de latență. Ea durează 6-48 ore din momentul agresiunii etiologice. În această perioadă bolnavul este clinic stabil. El poate avea un grad de hiperventilație cu hipocapnie, lărgirea gradientului alveolo-arterial al oxigenului, dar semnele radiologice nu au apărut încă.

În faza III se instalează sindromul de insuficiență respiratorie acută: tahipnee și dispnee marcate, scăderea complianței pulmonare, infiltrate difuze la examenul radiologic, raluri crepitante difuze pe ambele arii pulmonare.

În faza IV apar semnele de decompensare respiratorie: hipoxemie severă refractară la tratament, acidoză respiratorie și metabolică.

**Diagnosticul pozitiv** (tabelul IX) de probabilitate al SDRA se bazează pe datele clinice: dispnee intensă cu tahipnee și cianoză refractară la oxigenoterapie, cu debut brusc și progresie rapidă. Acest tablou clinic se asociază de la început cu una sau mai multe din cauzele enumerate la etiologie sau apare după 24-48 ore de la debutul acesteia. Tahipneea progresivă inexplicabilă poate constitui un semn de debut frecvent. La examenul fizic se pot găsi raluri bronșice și crepitante difuz. Confirmarea se face prin:

– examenul radiologic care evidențiază opacități difuze bilateral cu pattern inițial interstițial, apoi alveolar;

- $\text{PaO}_2$  redusă sever (sub 50 mmHg) și refractară la oxigenoterapie;
- existența unei presiuni de umplere a atrului stâng normale (determinabilă cu ajutorul cateterizării arterei pulmonare).

**Complicațiile SDRA** sunt complicațiile sindromului de insuficiență respiratorie acută. Mortalitatea variază între 10-90%.

## SINDROMUL DE APNEE ÎN SOMN

Somnul produce la oamenii sănătoși și bolnavi două modificări ventilatorii: hipoventilația alveolară și episoade apneice care nu depășesc numărul de 30 pe noapte și o durată de 10 secunde.

Hipoventilația este accentuată la bolnavii cu BPOC și la obezi. La indivizii cu BPOC tipul predominant bronșitic (*blue bloaters*) se produc hipoxemii severe în perioadele REM ale somnului ( $\text{PaO}_2 = 20-40$  mmHg) cu desaturări masive ale hemoglobinei și hipertensiune pulmonară.

Sindromul de apnee în somn (SAS) este o tulburare respiratorie care se caracterizează prin pauze respiratorii repetate, frecvente și prelungite în timpul somnului. Au fost identificate 3 tipuri de apnee în somn prin studiile de polisomnografie. Aceste studii măsoară fluxul aerian la nas și gură,  $\text{SaO}_2$  și efortul respirator.

Prin apnee se înțelege oprirea fluxului respirator la nas și gură.

**Apneea centrală** se definește prin oprirea fluxului aerian la nas și gură fără nici un semn de efort inspirator (nu se constată mișcări ale peretelui toracic și nici modificări ale presiunii intratoracice care pot fi înregistrate prin măsurarea presiunii esofagiene).

**Apneea obstructivă** apare când fluxul aerian la nas și gură lipsește, dar bolnavul are mișcări respiratorii și se pot constata variații ale presiunii intratoracice.

**Apneea mixtă** este o combinație de apnee obstructivă și centrală care se produc în cursul aceluiași episod de oprire a fluxului aerian la nas sau gură.

Apneea centrală se produce datorită opririi impulsurilor și eforturilor inspiratorii, iar apneea obstructivă apare datorită obstrucției căilor respiratorii superioare în timpul somnului.

*Caracterele clinice* ale bolnavilor depind de tipul apneei.

*Sindromul de apnee centrală* se caracterizează prin greutate corporală normală, insomnie (rar somnolență), treziri frecvente din somn, sforăit ușor sau absent, stare depresivă și disfuncție sexuală minimă.

*Sindromul de apnee obstructivă* se întâlnește la bolnavii supraponderali cu somnolență diurnă, care se trezesc rar în timpul somnului, mari sforăitori, cu deteriorarea capacităților intelectuale, disfuncție sexuală, cefalee după trezire și enurezis nocturn.

**Fiziopatologie.** SAS de tip obstructiv apare datorită colapsului căilor aeriene superioare la nivelul faringelui. Spre deosebire de trahee și bronhiile

mari care se mențin deschise datorită suportului cartilaginos și de căile aeriene mici, care se deschid datorită reculului elastic al parenchimului pulmonar, diametrul căilor aeriene superioare depinde de contracția mușchilor dilatatori faringieni. Somnul predispune la îngustarea și, la persoanele susceptibile, chiar la colapsul căilor superioare datorită reducerii tonusului mușchilor acestor căi și datorită răspunsului reflex al acestor mușchi la presiunea subatmosferică care apare în căile aeriene în cursul inspirației.

Colapsul complet al căilor aeriene superioare în cursul somnului este precedat cu ani de îngustarea acestor căi care produce sforăitul. La cei mai mulți indivizi istoricul pune în evidență o lungă perioadă în care este prezent sforăitul intens și profund, uneori cu debutul în copilărie. Când se produce apneea obstructivă în somn, sforăitul se întrerupe constatându-se o perioadă de tăcere care durează 15-90 sec.

În timpul acestui episod de apnee, continuă eforturile respiratorii inutile și se produce hipoxemie severă. Întreruperea apneei coincide cu o scurtă trezire sau cu o modificare pe EEG.

Aceste evenimente nocturne se asociază uneori cu senzația de sufocare și anxietate. După câteva respirații profunde bolnavul readoarme. Ciclul se repetă de 200-400 ori în timpul unui somn de 6-8 ore.

*Consecințele apneei nocturne obstructive* sunt somnolența excesivă diurnă (datorită fragmentării somnului prin treziri recurente, diminuarea duratei somnului profund și efectele hipoxemiei asupra funcțiilor cerebrale), pierderea memoriei, tulburări emoționale, inserție socială dificilă și de 2-3 ori mai frecvente accidente de circulație decât la populația normală.

Studiile populaționale au evidențiat și un risc crescut la acești bolnavi pentru hipertensiunea arterială sistemică, angorul, infarctul de miocard și accidentele cerebrale vasculare.

**Complicațiile SAS** sunt hipertensiunea arterială pulmonară, insuficiența cardiacă dreaptă și agravarea insuficienței ventriculare stângi.

Asocierea SAS cu bronhopneumopatia cronică obstructivă realizează sindroame *overlap* care agravează prognosticul insuficienței respiratorii la acești bolnavi.

Somnul normal este caracterizat printr-o scădere a  $\text{PaO}_2$  cu 3-10 mmHg și o creștere cu 4-8 mmHg a  $\text{PaCO}_2$ . Aceste schimbări sunt mai pronunțate în faza cu mișcări oculare rapide a somnului (REM) când respirația devine rapidă și neregulată cu perioade de apnee. Toate aceste modificări sunt mult accentuate la bolnavii cu SAS, la cei cu BPOC tipul predominant bronșitic (*blue bloaters*) și la cei cu sindrom *overlap*.

Curba de disociere a oxihemoglobinei arată că la valori ale  $\text{PaO}_2$  sub 55-60 mmHg se produce o desaturare severă a hemoglobinei și crește hipoxia tisulară.

Gradul de desaturare nocturnă a oxihemoglobinei la acești bolnavi poate fi prezis dacă se dozează  $\text{SaO}_2$  la deșteptare. Astfel, dacă bolnavul cu SAS sau BPOC este hipoxemic la deșteptare, este foarte probabil că el a fost profund hipoxemic în cursul perioadelor REM ale somnului.



Ca și la bolnavul în stare de veghe, hipoxemia din cursul somnului se asociază cu hipertensiune pulmonară, aritmii cardiace, disfuncție miocardică și cord pulmonar. Aceste complicații agravează sindroamele de hipertensiune pulmonară și de cord pulmonar preexistente sau produc hipertensiune pulmonară acută și dilatație cardiacă dreaptă acută în timpul somnului.

Studiile populaționale recente au evidențiat că SAS constituie o problemă importantă de sănătate publică: 4% din femei și 9% din bărbați cu vârsta cuprinsă între 30-60 ani au mai mult de 15 episoade de apnee și hipopneee (oprirea incompletă a fluxului respirator la nas și gură) per oră de somn. În majoritatea cazurilor aceste episoade de apnee au caracter obstructiv.

**Diagnostic. Tratament.** *Diagnosticul SAS* se bazează pe istoric și pe examenul clinic și paraclinic al căilor aeriene superioare. Examenul clinic poate evidenția amigdale hipertrofiate, macroglosie, edemul palatului moale și al luei, micrognație sau retrognație. Explorările endoscopice și imagistice au indicații precise și limitate (endoscopie faringiană, cefalometrie, cineradiografie, CT și RMN).

*Abordarea terapeutică etiologică a SAS* presupune un diagnostic cât mai exact. Tratamentul cel mai eficient, dar și cel mai scump, este ventilația nazală continuă cu presiune pozitivă (CPAP: *continuous positive airway pressure*), care determină o creștere a presiunii aerului în faringe, suficientă pentru menținerea căilor aeriene superioare deschise. Procedura implică aplicarea unei măști aproximativ 5 ore pe noapte.

*Alte mijloace de tratament* sunt: scăderea ponderală, aplicarea unei proteze dentare pentru avansarea mandibulei în timpul somnului, îndepărtarea chirurgicală a palatului moale, traheostomie și intervenții chirurgicale pe mandibulă. Recent s-au obținut rezultate (ameliorarea saturării nocturne a hemoglobinei) cu ajutorul unui antagonist de glutamat (Sabeluzol, 10 mg  $\times$  2/zi).

## TRATAMENT

Tratamentul IR reprezintă o problemă extrem de dificilă: el presupune o evaluare rapidă și corectă a bolnavilor care urmează să precizeze: starea funcțiilor vitale, boala de bază care a produs IR, factorii de agravare și de reversibilitate prezenți, patologia asociată. Pentru evaluare și tratament este necesară internarea bolnavilor în servicii specializate de terapie intensivă respiratorie sau generală, precum și o colaborare interdisciplinară.

*Obiectivele tratamentului vizează:* 1) restabilirea homeostaziei gazelor sanguine, și în primul rând corectarea hipoxemiei (la valori  $> 60$  mmHg); 2) tratamentul specific al bolii de bază care a produs sindromul de IR sau a factorilor de reversibilitate din afecțiunea de bază; 3) corectarea tulburărilor complexe fiziopatologice, care sunt prezente în cazul IR.

Tratamentul IR este diferențiat în raport cu tipul său fiziopatologic (acută, cronică, cronică acutizată), cu severitatea sa (pe baza evaluării clinice, a  $\text{PaO}_2$ ,

PaCO<sub>2</sub>, pH) și cu condiția sa etiologică. Pentru fiecare caz în parte trebuie de la început precizat dacă există factori suplimentari de agravare a sindromului de IR (infecție bronșică, pulmonară, pneumotorax, tromboembolism, tulburări de ritm sau insuficiență cardiacă etc.) și dacă sunt prezente condiții de reversibilitate.

Când IR reprezintă etapa finală a unei boli irecuperabile și nereversibile pulmonare sau extrapulmonare, atunci instituirea sau menținerea unui tratament complex al IR, ridică numeroase probleme etice.

Întrucât există numeroase particularități de tratament legate de etiologia IR se vor prezenta numai 2 cazuri tipice: I) insuficiența respiratorie cronică acutizată din boala obstructivă pulmonară; II) insuficiența respiratorie acută din sindromul de detresă respiratorie acută a adultului.

### TRATAMENTUL IR DIN BPOC

1. **Oxygenoterapia.** Bolnavii cu BPOC și IR au hipoxemie, de grad variat, realizată prin mecanisme de hipoventilație și dezechilibru V/Q. Modificările tipice ale gazelor sanguine sunt: PaO<sub>2</sub> < 40-50 mmHg, PaCO<sub>2</sub> > 60 mmHg și pH de aprox. 7,30. În condițiile IR cr. acutizate din BPOC, gravitatea și letalitatea, rezultă în special prin consecințele cardiovasculare și cerebrale ale hipoxemiei, și mai puțin prin hipercapnie sau acidoză.

Oxygenoterapia (suplimentarea de O<sub>2</sub>) reprezintă măsura terapeutică cea mai urgentă și cea mai importantă pentru ameliorarea PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> și pH, urmând să revină spre limite acceptabile ulterior.

Administrarea de O<sub>2</sub> crește PO<sub>2</sub> alveolar, în special în regiunile cu dezechilibru V/Q, descrește rezistența în căile aeriene și crește PaO<sub>2</sub>. Ca urmare a ameliorării PaO<sub>2</sub>, scade vasoconstricția arterială pulmonară și deci RVP și HTP (HTP hipoxică), se ameliorează funcția VD și scade riscul aritmiilor ventriculare sau atriale; în plus se ameliorează fluxul sanguin renal (crește diureza), scade metabolismul anaerobiotic și producerea acidului lactic, și se îmbunătățește funcția cerebrală și starea de conștiență.

Obiectivul terapiei cu O<sub>2</sub> în IR cr. acutizată îl reprezintă creșterea PaO<sub>2</sub> între 60-80 mmHg, însoțită de ameliorarea condiției respiratorii și generale a bolnavului. Acest obiectiv se realizează cel mai bine *prin administrarea de O<sub>2</sub> cu debit mic (1-3 l/min) pe o sondă nasoesofagiană*, metodă care oferă o concentrație de O<sub>2</sub> în aerul inspirat de 28-30%. Toleranța și eficiența acestui tip de administrare este bună, cu mici dezavantaje legate de iritarea și uscarea mucoasei nazale, mai ales când oxigenul este neumidificat. Dacă sunt necesare concentrații mai mari de O<sub>2</sub> în aerul inspirat (40-80%), se poate folosi *administrarea de O<sub>2</sub> pe mască* (de ex. masca Venturi). Folosirea de măști-rezervor nu se poate face decât pentru timp limitat, masca interferând cu alimentația și comunicarea cu bolnavul, indispensabile pentru aprecierea stării de conștiență.

Indiferent de sistemul de suplimentare a  $O_2$ , vor fi urmărite la scurt timp (30-45 min.): starea de conștiență (care trebuie să se amelioreze), TA și frecvența cardiacă, precum și  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  și pH-ul sanguin. Un rezultat favorabil presupune realizarea unui  $PaO_2$  peste 60 mmHg și o scădere a  $PaCO_2$ ; în caz de creștere a  $PaCO_2$  cu toată ameliorarea  $PaO_2$ , se va reduce debitul de  $O_2$  administrat și se va reevalua situația (eventual indicație de ventilație mecanică). Creșterea  $PaCO_2$ , cu toată administrarea de  $O_2$  are semnificația reducerii stimulului respirator hipoxic, în condițiile corectării parțiale a  $PaO_2$ .

Administrarea de  $O_2$  – în special în concentrații mari sau pentru durate prelungite de timp – poate avea și alte efecte negative, decât cele semnalate; ele se întâlnesc mai ales în tratamentul IR acute și privesc mai ales: toxicitatea pulmonară a  $O_2$ , deprimarea *clearance*-ului mucociliar și suprimarea funcției macrofagelor alveolare.

Pentru majoritatea pacienților cu IR cronică acutizată, suplimentarea de  $O_2$  prin metode relativ simple (sondă nazală, mască) reprezintă singura terapie suportivă necesară. Pentru unii bolnavi însă devine necesară *intubația endotraheală* și *ventilația mecanică*. Decizia de intubație și ventilație se bazează pe presupunerea că la bolnavul în cauză există un factor reversibil care contribuie la deteriorarea acută și că protezarea temporară a respirației va permite restaurarea statusului anterior al pacientului.

Indicațiile pentru intubație și ventilație mecanică nu sunt strict definite, dar elementul major îl constituie acidoza respiratorie incomplet compensată după un tratament medical corect. Pot fi luați drept indicații de ventilație mecanică, după efectuarea unui tratament anterior complet: afectarea progresivă a stării de conștiență; disfuncția mușchilor respiratori; retenția progresivă de secreții bronșice;  $PaO_2 \leq 50$  mmHg și  $PaCO_2 \geq 70$  mmHg; creșterea  $PaCO_2$  cu  $>15$  mmHg după suplimentarea de  $O_2$ .

Intubația și ventilația mecanică trebuie efectuate în servicii de terapie intensivă respiratorie sau generală, alegerea tipului de ventilație folosită, precum și urmărirea bolnavilor, necesitând un consult interdisciplinar și cunoștințe speciale. Se pot folosi ventilație cu presiune pozitivă intermitentă (IPPV) sau continuă (CPPV) sau cu presiune teleexpiratorie pozitivă (PEEP) (vezi Secțiunea „Terapia intensivă în bolile interne”). Durata ventilației mecanice, condițiile de întrerupere, supravegherea hemodinamică, respiratorie și generală a bolnavului intubat, se stabilesc urmărindu-se parametri clinici, biologici și gazometrici.

*Oxygenoterapia de lungă durată la domiciliu* s-a impus ca o metodă eficientă în tratamentul IR cronice din BPOC sau din alte boli pulmonare cronice, precum și în tratamentul CP cronic.

*Oxygenoterapia prelungită cronică* presupune administrarea de  $O_2$  pentru minim 15-16 ore/zi, la un debit de 1-5 l/minut, folosind drept surse de oxigen, aparate portabile prevăzute cu butelie de  $O_2$  lichid sau cu concentrare de  $O_2$ . Terapia se efectuează la domiciliu, cu supravegherea medicală a pacienților.

Obiectivele terapiei se realizează după minim câteva luni de administrare cronică de  $O_2$ ; ele constau în: ameliorarea condițiilor de hematoză (inclusiv în timpul somnului, când perioadele de hipoxemie sunt mai frecvente); reversibilitatea HTP hipoxice, a supraîncărcării ventriculare drepte și deci protecție față de instalarea CP cronic; ameliorarea calității vieții și reducerea semnificativă a mortalității în BPOC și CP cronic.

De regulă sunt selectați pentru oxigenoterapie prelungită la domiciliu, bolnavii cu BPOC și IR cronică, precum și IR cronică din fibroze interstițiale, cifoscolioze sau boli neuromusculare care afectează toracele. Beneficiază de tratament în special bolnavii cu hipoxemie severă și rebelă la tratamentul medical, precum și bolnavii cu semne clinice de HTP, cord pulmonar cronic și poliglobulie secundară.

2. **Tratamentul obstrucției bronșice.** Majoritatea episoadelor acute de IR la pacienții cu BPOC, se asociază cu creșterea rezistenței la flux în căile aeriene, printr-o combinație de mecanisme: hipersecreție, edem al mucoasei și bronhospasm. Agravarea obstrucției bronșice este urmată atât de deteriorarea funcției respiratorii (hipoxemie +/- hipercapnie), cât și de supraîncărcarea prin presiune a cordului drept (HTP hipoxică etc.). Sub aspect clinic, rolul fiecărui factor patogenetic de obstrucție bronșică este greu de precizat, cu excepția situațiilor când wheezingul este predominant sau se constată un răspuns rapid la medicația bronhodilatatoare. Astfel, în majoritatea episoadelor acute de IR din BPOC, se prescriu *medicamente bronhodilatatoare*, în speranța reversibilității bronhospasmului.

Alegerea medicamentelor bronhodilatatoare trebuie să se facă în IR în primul rând pe criterii clinice: componenta obstructivă a bolii pulmonare trebuie să fie prezentă și proeminentă. În practică sunt disponibile ca bronhodilatatoare: teofilina și derivații săi, medicamentele  $\beta_2$  simpatomimetice, anticholinergicele și corticosteroizii (vezi tratamentul „Astmului bronșic“).

În urgență se prescriu inițial *corticosteroizi în asociație sau nu cu teofilină*. Hemisuccinatul de hidrocortizon 100 mg la 6-8 ore i.v. sau metilprednisolon 0,5 mg/kg la 6 ore, i.v., pentru o perioadă de câteva zile ameliorează dispneea și nivelul  $PaO_2$ . Dacă condiția respiratorie nu se îmbunătățește în câteva zile, continuarea tratamentului se dovedește de obicei inutilă. Corticosteroizii administrați pe cale inhalatorie nu au vreun rol în tratamentul pacienților cu IR, întrucât pot agrava bronhospasmul, printr-un efect iritativ.

Adăugarea de *teofilină* la corticosteroizi se poate dovedi o măsură eficientă. Efectul bronhodilatator direct, ameliorarea contractilității diafragmului și creșterea pragului de oboseală musculară, efectul inotrop pe miocard și eventuala scădere a presiunii arteriale pulmonare, toate contribuie la un efect benefic în IR asociată cu CP cr. Mai mult decât în astm, în IR acutizată, din cauza hipoxemiei și eventual a cumulului de droguri ( $\beta_2$  simpatomimetice), teofilina administrată i.v. poate avea efecte secundare toxice. Aritmiile supraventriculare și în special ventriculare, convulsiile, agitația pot apărea și la nivele serice considerate terapeutice (10-20  $\mu g/dl$ ). Dozele corecte de aminofilină, doza de încărcare și doza de întreținere trebuie să fie la valori sub cele întrebuițate în astmul bronșic (de ex.: doza de încăr-

care de 3-5 mg/kg și doza de întreținere 0,3-0,5 mg/kg/oră), dar există numeroși factori individuali care modifică metabolismul teofilinei. Nivelul seric al teofilinei trebuie monitorizat, la toți bolnavii cu IR acute.

*Substanțele beta<sub>2</sub> adrenergice*, administrate pe cale inhalatorie la bolnavii neintubați sau intubați, se pot dovedi de asemenea utile. Se întrebuințează beta-mimetice selective (salbutamol, terbutalină, albuterol, metoproterenol, fenoterol, pirbuterol), în administrare la 1-2 ore pentru primele 12 ore, trecându-se apoi la spațierea dozelor la 4-6 ore. După obținerea unei ameliorări semnificative, se pot prescrie beta-mimetice din ultima generație (salmeterol, formoterol), care sunt mai selective și au acțiune prelungită (100 μg × 2 ori pe zi).

*Anticholinergicele* de tipul bromurii de iprotropium pot fi de asemenea utile, în asociație cu oricare din bronhodilatatoare.

În rezumat, medicația bronhodilatatoare se poate dovedi eficace, în asociație cu medicația antiinfecțioasă, mai ales dacă sunt prezente elemente de obstrucție bronșică reversibilă. Trebuie folosite mai ales asociații de bronhodilatatoare și în primul rând corticosteroizi plus teofilină sau beta<sub>2</sub> mimetice.

**3. Tratamentul infecției bronșice.** Infecția bronșică și/sau pulmonară reprezintă principalul factor de agravare a condiției respiratorii la un bolnav bronhopulmonar cronic și cauza cea mai frecventă a IR acute la bolnavii cu BPOC.

Când infecțiile bronșice sunt recurente și rezerva respiratorie limitată, se poate încerca un *tratament profilactic* al acestora cu vaccin antigripal (în fiecare toamnă), cu vaccin antipneumococic și/sau cu medicație imunomodulatoare de tip Bronhovaxom. Eficiența acestor mijloace este moderată, dar ele pot fi prescrise la persoanele cu repetate episoade de IR induse de infecție. Tratamentul profilactic continuu sau intermitent, în timpul anotimpului rece, cu antibiotice sau chimioterapice, nu și-a dovedit eficiența.

Când infecția respiratorie este prezentă în cadrul unei IR, trebuie precizate: tipul de infecție (virală, cu mycoplasme, bacteriană, mixtă), volumul și calitatea sputei, existența unei determinări parechimatoase pulmonare. Frecvent *infecția* intercurrentă este *virală* și tratamentul său este limitat. Când sputa devine mucopurulentă sau franc purulentă *infecția bacteriană* este prezentă și trebuie identificate microorganismele implicate (examenul direct al sputei, culturi). Până la obținerea unui rezultat de laborator, se poate presupune că infecția respiratorie este datorată *Streptococcus pneumoniae* și/sau *Haemophilus influenzae*, situație care impune un tratament cu ampicilină p.o. 500 mg la 6 ore sau tetraciclină p.o. 500 mg la 6 ore sau Doxiciclină 100 mg p.o. la 12 ore sau trimetoprim – sulfamethoxazol p.o. 2 g/zi sau eritromicină 2 g/zi.

În cazul insuficiențelor respiratorii severe ( $\text{PaO}_2 \leq 60$  mmHg) și/sau a determinărilor pulmonare acute coexistente (modificări infiltrative radiologice) se poate începe cu administrarea de antibiotice parenteral, de ex.: ampicilină i.v. 2 g/zi + Gentamicină 160-240 mg/zi sau cefalosporină (singure) din generația a 2-a – a 3-a i.v. sau i.m. – sau în asociație cu un aminoglicozid.

Pentru aceste situații este de dorit să se realizeze un examen bacteriologic corect al sputei (eventual prin puncție transtraheală) inclusiv antibiograma, întrucât relativ frecvent infecția este determinată de germeni gramnegativi sau germeni grampozitivi cu diverse grade de rezistență la antibiotice.

Tratamentul antibiotic este de asemenea necesar la bolnavii cu ventilație mecanică, cel puțin pe toată perioada aplicării acesteia.

**4. Controlul secrețiilor bronșice.** Prezența unei hipersecreții bronșice, vâscoase, greu de eliminat, este un factor evident de agravare a IR. Hipersecreția bronșică se întâlnește mai ales la bolnavii cu IR de tip obstructiv, dar mai tardiv și în unele cazuri de IR extrapulmonară. Infecția bronșică și hipersecreția fac ca aceasta să rămână aderentă în arborele bronșic, mecanismul normal de *clearance* mucociliar să nu mai fie eficace, iar obstrucția bronșică să mărească travaliul respirator.

Cel mai bun mijloc de a controla secreția bronșică este tratarea corectă a infecției, hidratarea adecvată (eventual prin administrarea i.v. de lichide 30-40 ml/kgc/zi) și umidificarea aerului inspirat.

Folosirea de mucolitice și mucoreglatoare per os, parenteral sau pe cale inhalatorie, este controversată. În practică se administrează N-acetil cisteină (Mucosolvin), substanță reductoare cu grup tiol, care desface legăturile disulfidice și crește gradul de hidratare a sputei, sau bromhexină (de ex. 4 mg p.o. x 6 ori pe zi), sau ambroxol. Administrarea prin aerosoli de substanțe mucoreglatoare poate avea un efect iritant. Un rezultat mai bun se poate obține prin aerosoli cu soluție de clorură de sodiu sau bicarbonat de sodiu.

Eliminarea sputei poate fi favorizată îndemnând bolnavul să tușească, ușurând manevra prin topotarea toracelui și eventual schimbarea poziției bolnavului.

Terapia fizică respiratorie, în special efectuată de un terapeut cu bună experiență, ameliorează distribuția ventilației și nivelul  $\text{PaO}_2$ . La bolnavii cu alterarea stării de conștiență, poate deveni necesară aspirația secrețiilor prin sondă nazotraheală sau fibroaspirație.

**5. Suprimarea deprimantelor respirației și administrarea de analeptice respiratorii.** În IR cronică sau în acutizările acesteia, la persoanele cu BPOC, trebuie excluse toate medicamentele care sunt deprimante ale centrilor respiratori: opiacee, barbiturice, sedative, inclusiv diazepamul. Ele pot fi utilizate, sub strict control, numai la bolnavii cu ventilație mecanică. Folosirea de analeptice respiratorii este puțin utilă, cu excepția situațiilor în care depresia respirației s-a produs prin oxigenoterapie necontrolată (creșterea  $\text{PaCO}_2$ ) sau medicamente; în aceste situații trebuie realizat un tratament specific.

Câteva medicamente au un efect stimulant pe centrii respiratori, dacă sunt administrate cu indicații limitate. Teofilina poate fi utilă, în administrarea i.v. la persoanele cu IR cronică, acutizată, ea crescând excitabilitatea centrului respirator. Almitrina (Vectarion), stimulent al chemoreceptorilor carotidieni, ameliorează  $\text{PaO}_2$  de repaus, și reduce acidoza, la bolnavii cu IR cr. din BPOC, în administrare cronică (50-100 mg/zi p.o.). Doxapram reduce sau previne depresia ventilației, care apare la pacienții cu IR de tip II și

care primesc oxigenoterapie necontrolată (perfuzie 1-2 mg/minut). Acetatul de medroxiprogesteron, în administrare sublinguală, 20 mg  $\times$  3 ori pe zi, crește ventilația externă și poate fi util în hipoventilație de origine centrală, cu prețul unor efecte secundare.

În fapt, administrarea de analeptice respiratorii are indicații limitate, efecte temporare și eficiență minimă în IR cronică acutizată la bolnavii cu BPOC.

**6. Tratamentul HTP și CP cronic.** Bolile pulmonare cronice care evoluează spre IR și în principal BPOC tip B, se însoțesc de HTP și CP cr. Hipertrofia și dilatația VD, urmează unei perioade lungi de HTP, întâi de efort, apoi de repaus. Aceasta se produce în primul rând printr-un mecanism hipoxic (HTP hipoxică), dar și prin reducerea anatomică a patului vascular (în special în bolile restrictive), obliterare vasculară, creșterea presiunii intratoracice și poliglobulie. Episoadele acute de infecție respiratorie sau tulburările de excitabilitate a centrului respirator (în special în IR de tip obstructiv, în sindromul de apnee în somn), agravează atât HTP cât și IR, conducând la insuficiență cardiacă dreaptă aparent acută, cu edeme periferice, hipertensiune venoasă și stază hepatică.

Majoritatea bolnavilor cu insuficiență cardiacă dreaptă prin cord pulmonar pot fi compensați, sub aspect clinic și hemodinamic, prin repaus la pat, administrare de  $O_2$  și tratamentul corect al bolii pulmonare de bază (și a acutizării sale).

*Diureticele*, de tipul hidroclorotiazidei, a diureticelor „de ansă” sau a celor care economisesc potasiu (amilorid, spironolactonă), pot fi utile, atât în decompensarea cardiacă dreaptă pură cât și în congestia vasculară pulmonară din insuficiența ventriculară stângă coexistentă. Diureticele, administrate per oral în doze relativ mici, măresc diureza, accelerează eliminarea edemelor, ameliorează circulația periferică și schimburile de  $O_2$  de la acest nivel, și eventual îmbunătățesc schimburile gazoase pulmonare, dacă apa extravasculară pulmonară a fost crescută.

Dozele de diuretice trebuie adaptate stării clinice, evitându-se continuarea administrării lor atunci când semnele de insuficiență cardiacă dreaptă s-au remis. Administrarea în exces a diureticelor în IR și în CP cronic, poate induce hipovolemie, hipotensiune și, eventual, retenția azotată, prin mecanism prerenal. De asemenea diureticele în exces accentuează pierderile de  $H^+$  și  $Cl^-$  induse de hipercapnia cronică, și pot produce o alcaloză metabolică, uneori severă. Alcaloza poate reduce suplimentar sensibilitatea centrilor respiratori la  $CO_2$ , iar hipokaliemia poate potența eventuala toxicitate digitalică.

*Administrarea de digitală* în IR cronică însoțită de CP cronic este o problemă controversată. Experiența arată că decompensarea cardiacă, ca de altfel și cea respiratorie, pot fi controlate sub aspect terapeutic, prin administrarea de  $O_2$ , eliminarea și tratarea factorilor de agravare sau a complicațiilor. Preparatele digitale sunt necesare în CP cr. cu tahiaritmii supraventriculare (de obicei produse de decompensarea respiratorie) sau când există disfuncție sistolică a VS (de ex. ischemică sau hipertensivă) concomitentă. Hipoxia miocardică, acidoza, diselectrolitemia pot favoriza fenomenele de toxicitate

digitalică, care pot astfel apărea chiar la doze terapeutice. Tahicardia sinusală, mai totdeauna prezentă în CP cronic, este dependentă mai ales de hipoxemie și de stimularea simpatică și nu constituie o indicație de tratament digitalic, decât dacă sunt prezente și semne de disfuncție ventriculară.

**7. Corectarea deficiențelor nutriționale.** Corectarea deficiențelor nutriționale și a malnutriției bolnavilor respiratori cronici, precum și echilibrarea balanței calorice, poate reprezenta un obiectiv al terapiei IR cronice.

Tratarea corectă a infecției respiratorii constituie numai o măsură adjuvantă. Este necesar un aport caloric de 35-40 cal/kg/zi și o compoziție a aportului nutritiv care să corecteze eventuala hipoproteinemie, diselectrolitemie și starea hipercatabolică. O alimentație enterală și parenterală, bazată în principal pe hidrați de carbon ca sursă calorică majoră, poate conduce la o producție crescută de  $\text{CO}_2$ . Rezultatul este o creștere a travaliului respirator pentru a menține  $\text{PaCO}_2$ , fenomen dificil de realizat la pacienții cu rezerve respiratorii limitate. Pe aceste date se bazează recomandarea ca la bolnavii hipercapnici, să se realizeze aportul caloric necesar în special printr-o dietă bogată în grăsimi (care să aducă minim 50% din nevoile calorice) și săracă în hidrați de carbon, dietă care scade producția de  $\text{CO}_2$  și implicit  $\text{PaCO}_2$ . Aportul proteic trebuie să fie echilibrat 1-1,5 g proteine/kg/zi.

## TRATAMENTUL SDRA

Tratamentul SDRA reprezintă o urgență tot atât de mare ca și diagnosticul său. Odată ce suspiciunea de diagnostic a fost emisă, bolnavul trebuie transferat într-un serviciu de terapie intensivă specializat, pentru evaluare, monitorizare și tratament complex. Monitorizarea funcțiilor vitale și în special monitorizarea cardiorespiratorie (uneori și hemodinamică), constituie măsuri indispensabile pentru a crește șansa de reușită.

**1. Tratamentul cauzal** (etiologic) aplicat în toate situațiile, când este posibil, deși după instalarea SDRA, el rămâne cu o eficacitate limitată. Dacă se suspectează o infecție bacteriană, se vor întrebuința antimicrobiene cu spectru larg – ca de exemplu asociația ampicilină, gentamicină, metronidazol; focarele septice trebuie rezolvate chirurgical. În mod corespunzător se vor trata: șocul hipovolemic (înlocuire de volum), leziunile traumatice, intoxicațiile etc.

**2. Blocarea mecanismelor care produc injuria alveolo-capilară** ar trebui să constituie un capitol de tratament tot atât de important, ca tratamentul cauzal. Activarea complementului, în special C5a, implicată în promovarea agregării neutrofilelor și injuriei pulmonare acute, a sugerat utilizarea dozelor mari de corticosteroizi pentru tratament. Corticosteroizii reduc mobilizarea și chemotaxisul neutrofilelor, protejează celulele endoteliale, stabilizează membranele lisosomale și descresc activitatea complementului. Cu toate aceste avantaje teoretice, dozele mari de metilprednisolon sau hidrocortizon administrate i.v. nu și-au dovedit eficacitatea asupra ratei de rezoluție a SDRA și mortalității generale. Unele studii sugerează că medicația corticosteroidă



ar întârzia vindecarea SDRA și ar favoriza infecția pulmonară. În prezent lipsesc cercetări complete care să ateste sau să infirme eficacitatea corticosteroidelor, astfel că unii autori nu recomandă în mod expres folosirea lor.

TNF este considerat un mediator important al injuriei pulmonare în SDRA; folosirea anticorpilor specifici anti-TNF, încă în experiment, s-ar putea dovedi utilă în tratamentul precoce al sindromului. Alte medicamente folosite din considerente patogenice, ca fibronectina, heparina, inhibitorii de ciclooxygenază nu par a aduce un avantaj important.

Efectul tratamentului cu Ibuprofen i.v., medicament antiinflamator cu acțiuni multiple (antioxidante, antiprostanoide și anticitokine) este urmărit în cursul unor studii multicentrice în curs de desfășurare.

Sunt de asemenea în studiu diferite terapii cu rol antioxidant: Selenium 100 mg + vit. C 1 g + vit. E 400 u.i. pe zi. Doza de Betacaroten este încă dezbătută.

Încercările de terapie cu catalază (parenteral), superoxid-dismutază (SOD) și glutatation nu au dus la concluzii definitive.

Terapia cu Surfactant (Exosurf, produs sintetic) a dus la reducerea mortalității la nou-născuți prematuri cu SDRA. La adulți folosirea sa este limitată la SDRA din infecțiile sistemice.

**3. Tratamentul suportiv respirator** reprezintă una din problemele centrale în SDRA. El se realizează prin administrarea de  $O_2$  în conjuncție cu ventilația mecanică și PEEP. El își propune să amelioreze hipoxemia arterială și hipoxia celulară, în condițiile unei stabilități hemodinamice.

În timpul fazei precoce a SDRA, când predomină edemul interstițial și hipoxemia arterială este datorită, în principal, anomaliilor de  $\dot{V}/\dot{Q}$  și difuziune (cu păstrarea ventilației alveolare) se poate încerca – pentru scurtă perioadă de timp – administrarea de oxigen pe sondă nazală sau mască, pentru a obține  $PaO_2 > 60$  mmHg. Dacă o hipoxemie acceptabilă nu se realizează rapid, sau sindromul de detresă este avansat (hipoxemia se realizează în acest caz în principal prin șunt intrapulmonar), atunci se impune ventilația mecanică, cu PEEP (vezi capitolele „Oxygenoterapia” și „Ventilația mecanică” în Secțiunea „Terapia intensivă în bolile interne”). Mulți preferă instituirea ventilației mecanice în SDRA mai bine mai precoce decât prea târziu. Ventilația mecanică are două beneficii majore: asistarea ventilației și menținerea sau restaurarea inflației pulmonare. Asistarea ventilației reduce travaliul respirator excesiv, iar PEEP ameliorează oxigenarea arterială prin reexpandarea alveolelor atelectatice, redistribuirea edemului intraalveolar și recrutarea de noi alveole pentru ventilație.

O problemă importantă în tratamentul pacienților cu SDRA este determinarea nivelului optimal al PEEP. Astfel, nivele mai mari de PEEP se asociază cu o creștere a riscului de barotrauma pulmonară sau pot produce o reducere a debitului cardiac, prin compresia vaselor mici pulmonare și reducerea întoarcerii venoase. La majoritatea pacienților nivelul de 10-15 cm  $H_2O$  pentru PEEP este satisfăcător pentru a realiza o oxigenare rezonabilă

( $\text{PaO}_2 > 60$  mmHg) fără afectarea debitului cardiac. Concentrațiile de oxigen administrate se situează între 50-60% și ele sunt, de obicei, suficiente pentru a obține un nivel de hipoxemie rezonabilă și a evita toxicitatea oxigenului.

Efectele ventilației mecanice și ale oxigenoterapiei trebuie urmărite riguros prin monitorizare hemodinamică (cateter flotant Swan-Ganz) și prin studiul gazelor sanguine. Monitorizarea hemodinamică informează asupra valorilor, sub tratament, a debitului cardiac, presiunii capilare blocate, presiunii venoase centrale etc. și furnizează date asupra necesității unei terapii cardio-vasculare și volemică suplimentare.

În serviciile de terapie intensivă, unde se tratează SDRA, se pot folosi multiple variante de respirație mecanică, la bolnavul de obicei intubat; o perspectivă mai bună posibil să se obțină prin oxigenarea prin membrană extracorporeală (ECHO).

**4. Tratamentul tulburărilor fiziopatologice și al complicațiilor.** SDRA se asociază cu un ansamblu de tulburări fiziopatologice care se pot limita la plămân și la aparatul cardiovascular (hipoxemie severă, edem pulmonar non-cardiogen, hipovolemie, scăderea debitului cardiac și a TA etc.) sau se extind și la alte aparate sau organe, realizând secvențial sau simultan un sindrom de MSOF.

În afara corecției hipoxemiei, sunt necesare în mod deosebit măsuri pentru reducerea edemului pulmonar, de corectare volemică și de susținere cardiocirculatorie.

*Reducerea edemului pulmonar* este extrem de dificilă, deoarece acesta se produce printr-un mecanism lezional alveolo-capilar, care rareori poate fi controlat în SDRA. Terapia cu diuretice este indicată numai dacă există un element de hipervolemie intravasculară relativă, ceea ce se întâmplă rar. Dacă presiunea capilară blocată este în limite normale sau scăzută la monitorizare hemodinamică, atunci tratamentul diuretic are un rol limitat sau este contraindicat.

*Administrarea de lichide* este adesea necesară, la bolnavii hipovolemici sau cu hipotensiune și oligurie. Dacă este necesară o expansiune volemică, prima alegere trebuie să fie transfuzia de sânge, pentru a realiza un hematocrit între 35-40%. Administrarea suplimentară de soluții cristaloide (soluții Ringer, soluție de NaCl 9%) sau soluții coloidale (soluție de albumină, Dextran 40) este controversată: ambele tind să crească edemul interstițial și alveolar, dar prin mecanisme diferite.

*Terapia de susținere cardiocirculatorie* este obligatorie la bolnavii cu hipotensiune sau sindrom de debit mic, mai ales când este prezentă și oliguria. Folosirea dopaminei poate fi benefică, prin creșterea fluxului sanguin renal și efectele sale vasoconstrictoare și inotrop pozitive. Dacă performanța hemodinamică este adecvată, edemul pulmonar și volumul de lichide pulmonare extra-vasculare scad, ameliorându-se schimburile gazoase.

În cursul tratamentului SDRA pot apărea numeroase complicații (tabelul X), care necesită *tratament specializat*. O parte din aceste complicații pot fi, în bună parte, prevenite prin măsuri specifice.

TABELUL X

## Complicațiile SDRA

## Pulmonare

- Embolii pulmonare
- Barotraumă pulmonară
- Toxicitatea oxigenului
- Complicații legate de tipul de ventilație
- Fibroză pulmonară

## Gastrointestinale

- HDS
- Distensia gastrică
- Pneumoperitoneu

## Renale

- IRA
- Retenție de lichide

## Cardiace

- Aritmii diverse
- Hipotensiune-șoc
- Sindrom de debit mic

## Infecții

- Stare septică
- Pneumonii nosocomiale

## Hematologice

- Anemii
- CID
- Trombocitopenie

## Altele

- Insuficiență hepatică
- Tulburări neurologice și/sau psihice
- Malnutriție

Embolismul pulmonar, frecvent în stările critice, poate fi parțial prevenit prin administrarea de „mini doze” de heparină (5 000 U s.c. la 8 sau 12 ore) sau mai bine prin heparină fracționată.

Intubația traheală și ventilația mecanică pot produce barotraumă (aprox. 14% pneumotorax), în special în caz de folosire a PEEP/CPAP, colonizarea căilor respiratorii și plămânului cu floră patogenă, hipotensiune arterială și sindrom de debit cardiac mic. Uneori este necesară monitorizarea hemodinamică (invazivă), asociată cu monitorizarea ventilației, pentru o terapie corectă.

Sângerările gastrointestinale și în special HAS se întâlnesc până la 85% din pacienții cu SDRA; scăderea secreției clorhidropeptice (prin inhibitori de  $H_2$ , de preferat parenteral) și tratamentul antiacid, pentru a realiza un pH gastric  $> 3,5$ , constituie o profilaxie eficace.

Corectarea rapidă a principalelor tulburări fiziopatologice previne instalarea insuficiențelor multiple de organ (MSOF) care, odată apărute, agravează prognosticul SDRA, și așa grav.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- FANBURG B.L., SICILIAN L. – Respiratory disfunction in neuromuscular disease, *Clin. Chest. Med.*, 1994, 15, 607.
- MURRAY J.F., NADEL J.A. (Eds) – Textbook of Respiratory Medicine, Saunders, 1994.
- KOLLEF M.H. et al. – The acute respiratory distress syndrome, *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 27.
- BERNARD Gr. et al. – The American – European Consensus, Conference on ARDS: Definitions, Mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1994, 149, 818.
- HONIG E.G. – Acute respiratory distress syndrome. În: Harrison's Principles of Internal Medicine, Fauci A.S. et al (Eds), Mc Graw-Hill, 1998.
- KIRBY R.R. et al. – (Eds) Respiratory Failure, Year Book Medical Publishers, 1986.
- KUTSUZAWA T. et al. – Muscle energy metabolism and nutritional status in patients with COPD, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 647.
- FERGUSON G.T. et al. – Management of chronic obstructive pulmonary disease, *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1 017.
- O'DONOHUE W.J.Jr. – Home oxygen therapy. *Med. Clin. North Am.*, 1996, 80, 611.

## SINDROMUL DE APNEE ÎN SOMN

Conf. Dr. FL. MIHĂLȚAN

Definiție .....	599	Algoritmul investigațional .....	609
Clasificare .....	600	Diagnostic .....	609
Epidemiologie .....	600	Complicații .....	611
Patogeneză .....	601	Tratament .....	611
Factori etiologici și de risc .....	604	Depistarea afecțiunii și supravegherea în ambulator .....	615
Examenul clinic .....	606	Bibliografie selectivă .....	615
Examenul paraclinic .....	607		

**Definiție.** *Sindromul de apnee în somn (SAS)* este definit prin existența a cel puțin 10 apnei (pauze respiratorii) per oră de somn sau prin încetarea fluxului aerian la nivelul nasului și al gurii în timpul somnului. Sindromul cuprinde trei entități: SAS obstructiv, central și mixt, în funcție de tipul de apnee care apare cu cea mai mare frecvență pe parcursul nopții.

*Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO)* este o tulburare respiratorie care apare și se caracterizează prin episoade instalate în timpul somnului, moment în care căile aeriene superioare se colabează parțial sau total în ciuda continuării activării musculaturii inspiratorii; colapsul acestor căi determină creșterea rezistenței în căile aeriene superioare cu scăderea fluxului respirator.

De obicei SASO devine simptomatic și clinic manifest când sunt prezente cel puțin 100 de apnei pe toată perioada de somn sau > de 10/per oră somn; gravitatea SASO este dictată de numărul de apnei (> 30 per oră). La omul sănătos pot apărea 30 de apnei per perioadă de somn sau 5/oră.

În *sindromul de apnee în somn de tip central (SASC)* fluxul respirator încetează deoarece este abolită activarea întregii musculaturii respiratorii.

*Sindromul de apnee în somn de tip mixt* este o combinație a celor două forme de SAS.

Delimitarea acestor sindroame se impune pentru a le deosebi de alte condiții clinice și de alte afecțiuni de care trebuie diferențiate ca de ex.:

– „*sforăitul obstructiv*” – unde fluxul respirator scade mai puțin de 50%, existând o limitare de flux „liniștită”;

– *sindromul de rezistență a căilor aeriene superioare* („upper airways resistance syndrome”) tulburare fiziopatologică caracterizată printr-o creștere anormală a rezistenței, cu oscilații de mare amplitudine la nivelul presiunii pleurale, care induc un efort muscular crescut pentru asigurarea ventilației;

– *sindromul de apnee/hipopnee în timpul somnului (SAHS)* definit prin prezența de episoade repetate de obstrucție completă sau incompletă a căilor aeriene superioare.

Micșorările fluxului respirator cu cel puțin 50% (cu sau fără desaturări de  $\geq 4\%$ ) pe perioade mai mici de 10 secunde definesc o *hipopnee obstructivă*. *Apneea obstructivă* este caracterizată prin întreruperea de flux respirator (de minimum 10 secunde) cu persistența mișcărilor respiratorii toraco-abdominale. Aceasta se deosebește de *apneile de tip central* unde mișcărilor toraco-abdominale dispar în timpul apneii prin sistarea inervației tuturor mușchilor implicați în respirație. În schimb, *apneile de tip mixt* debutează ca o apnee centrală și se termină ca o apnee de tip obstructiv.

În același context trebuie definită „*microtrezirea*” (*arousal*) ca fiind reacția de trezire recunoscută pe electroencefalograma (EEG) care succede evenimentului respirator generator al creșterii de travaliu respirator, al hipoxemiei arteriale, activării simpatice și creșterii tensiunii arteriale.

*Sforăitul ciclic* este caracterizat prin variații ale intensității și ale ritmului și se poate termina adesea cu o perioadă de apnee.

Unii autori au propus și termenul de „*index de apnee*” (IA) ca fiind raportul între numărul de apnei și timpul total de somn. Ulterior acest termen s-a extins odată cu definirea și a „hipopneei” ajungându-se la noțiunea de *index de apnee și hipopnee (IA/H)*.

## CLASIFICARE

Există clasificări care țin cont de modificările patologice ale somnului și altele care privesc afecțiunile prin prisma tulburărilor respiratorii instalate pe parcursul somnului. O astfel de clasificare elaborată de „American Sleep Disorders Association” (ASDA) și care ia în considerare doar primul criteriu cuprinde 80 de tulburări înregistrabile în timpul somnului. Atât SASO cât și SASC fac parte din disomnii, ele aparținând tulburărilor intrinseci ale somnului.

În schimb, clasificarea ASDA ca și cea formulată de European Sleep Research Society (ESRS) împarte tulburările respiratorii legate de somn în două grupe în funcție de prezența sau absența obstrucției căilor aeriene superioare (vezi tabelul I).

## EPIDEMIOLOGIE

*Prevalența.* În ultimele decade odată cu inițierea medicilor în depistarea acestui sindrom și cu înmulțirea laboratoarelor de polisomnografie, numărul

TABELUL I

**Clasificarea tulburărilor respiratorii în timpul somnului**  
(după ASDA și ESRS)

---

*Cu obstrucția căilor aeriene superioare*

- Sforăitul obstructiv (obstrucția parțială a căilor aeriene superioare, în posibilă combinație cu hipoventilația, schimbări de amplitudine a respirației, frecvența crescută a respirației la nivelul hemidiafragmului)
- Apnea obstructivă

*Fără obstrucția căilor aeriene superioare*

- Hipoventilația (alveolară primară sau secundară prin boli neuromusculare, cerebrale, pulmonare, muculoscheletice sau cardiovasculare)
  - Apnea centrală
  - Respirația asincronă
- 

cazurilor depistate cu SAS au crescut. Prevalența în populația activă este de 5%. Această cifră este însă relativă fiind influențată de criteriile de diagnostic, de lotul studiat, de metoda folosită etc. Pentru o limită a IA de 5/oră prevalența variază între 11-24% ea scăzând la 7,5% la valori de 10/oră. Studiile cele mai complete care folosesc chestionarul, polisomnografia (PSG), metode standardizate de examinare și criterii foarte bine definite de diagnostic indică o prevalență a I A/H  $\geq 5$  de 9% la femei și de 24% la bărbați, cu o frecvență mai mare a prevalenței la sforăitori (8 din 11 sforăitori au SAS) față de nesforăitori și cu o creștere marcată odată cu vârsta (maximum între 50-70 de ani). Există de asemenea o predominanță la sexul masculin (90% din cazurile de SAS depistate până la 60 de ani) și la obezi. Peste 70% din SAS au somnolență diurnă excesivă (SDE), iar frecvența SAS la hipertensivi este de 20-30%.

*Mortalitatea* este semnificativ mai mare la cei cu IA > 20, mai ales la grupa de pacienți < 50 de ani; la persoanele cu SAS, comparativ cu cei care nu au acest sindrom, există o frecvență crescută de accidente rutiere (31% vs 6%). Excesul de mortalitate datorat SAS a fost estimat la 2,7.

## PATOGENEZĂ

### A. Impactul somnului asupra respirației în condiții fiziologice

Somnul individului nu este omogen, el fiind compartimentat în mai multe faze (cu ajutorul EEG) care permit corelări cu patologia asociată acestuia. Bandele de frecvență pe EEG sunt -delta (< 4 Hz), teta (4-7 Hz), alfa (8-13 Hz), iar peste 13 Hz sunt ritmurile rapide (ex. -beta).

Fazele somnului cuprind: *starea de veghe activă*, cu ochii deschiși, cu o activitate EEG de frecvență mixtă și cu voltaj slab, cu tonus muscular amplu și mișcări ale ochilor și pleoapelor; *starea de veghe calmă*, cu ochii închiși care corespunde undelor alfa pe EEG, unui tonus muscular prezent și absenței mișcărilor oculare; *somnul lent* cu *stadiul I* (de adormire cu predominanța undelor teta, tonus muscular prezent și mișcări oculare lente care

dispar rapid) și *stadiul II* cu complexe K, fusuri rapide-„spindles“, cu tonus muscular prezent dar cu activitate oculară absentă și *somnul profund* cu *stadiul III* (cu unde delta într-o proporție de 30%) și *stadiul IV* (cu unde delta în proporție de 50%).

*Somnul paradoxal* (faza de REM) asociază trei elemente: pe EEG unde teta cu unde în „dinți de rechin“ și cu episoade de unde alfa, o activitate oculară sub forma mișcărilor rapide izolate (pe orizontală) sau în bufee conjugate (vizibile pe electrooculograma-EOG) și abolirea tonusului muscular, cu excepția unor scurte descărcări musculare care afectează musculatura feței și a extremităților. Cu faza de REM se încheie un ciclu de somn care durează 90-120 de minute. Pe parcursul unei nopți la individul normal, somnul lent reprezintă 75-80% (5% stadiul I, 50-60% stadiul II și 15-20% stadiul III și IV) iar 20-25% faza REM.

Durata somnului și repartitia stadiilor este influențată de: vârstă, factori genetici, ora de culcare și de alți factori care induc somnul patologic. Pe parcursul somnului fiziologic există o implicare a axului hipotalomo-hipofizo-suprarenalian cu eliberarea de STH în prima parte a nopții, cu creșteri ale cortizolemiei către ora 4 și ale prolactinemiei în a doua jumătate a nopții.

### **B. Patogeneza SASO**

SASO este caracterizat prin episoade recurente de obstrucție la nivelul căilor aeriene superioare apărute în timpul somnului, ducând la reduceri marcate de flux aerian (hipopnei) sau la absența acestuia (apnei) la nivelul nasului/gurii.

Consecințele sunt pe multiple planuri: funcție respiratorie, arhitectura somnului și funcțiile celorlalte organe (cord, rinichi, glande endocrine etc.).

*Funcția respiratorie.* Apariția apneii obstructive în timpul somnului este o consecință a rușerii echilibrului fragil care există între: aranjamentul anatomic, presiunea intraluminală faringiană, activitatea musculară și controlul central. În timpul somnului căile aeriene se colabează parțial sau total prin pierderea tonusului musculaturii faringiene, iar rezistența faringiană și complianța crește; aria cea mai afectată este la nivelul regiunii palatului, la baza limbii și în hipofaringe. Este esențială relația între activarea musculaturii căilor aeriene superioare și pompa toracică. Dacă activitatea inspiratorie a diafragmului și a musculaturii intercostale, prin presiunea negativă creată, depășește ca intensitate funcția musculaturii căilor aeriene superioare (afectând echilibrul între aductorii și abductorii faringelui), apare colapsul și fluctuațiile de flux destabilizează sistemul. La acestea se pot adăuga:

- creșterea tonusului genioglosului în timpul somnului, scăderea activității la nivelul mușchilor tensori palatini, pierderea activității musculaturii mandibulei, cu împingerea posterioară a limbii și îngustarea orofaringelui;
- îngustarea de diferite alte cauze a căilor aeriene superioare;
- deficiențele în rândul reflexelor protective la nivelul căilor aeriene superioare materializate în incapacitatea sistemului nervos central de a păstra libertatea conductului faringian în timpul somnului; acesta din urmă în mod normal trebuie să aibă o „complianță“ adică să reacționeze prin colabare sau



dilatare în funcție de crearea unei presiuni negative sau pozitive intraluminale.

Faringele la SASO are o complianță anormală, variabilă în funcție de sex, vârstă, gradul de obezitate, folosirea unor agenți farmacologici etc. Suprafața de secțiune a sa este dependentă de volumele pulmonare și de decubit. Obstrucția poate afecta cele trei segmente faringiene: vâlul palatin (prin îngustarea concentrică antero-posterioară a pereților nazofaringelui), orofaringele (prin căderea posterioară a bazei limbii și/sau îngustarea concentrică a pereților) și hipofaringele (prin căderea epiglotei sau îngustare laterală).

Odată obstrucția instalată se inițiază o serie de evenimente care se repetă de sute de ori per noapte, supraviețuirea depinzând de restaurarea deschiderii căilor aeriene superioare și de repătrunderea aerului în plămân adică de momentul microtrezirii consecutiv asfixiei. Aceasta atrage hiperventilația, cu reducerea controlului respirator datorită instalării hipocapniei, urmată de pierderea de tonus a musculaturii căilor aeriene superioare și colapsul acesteia, închizând astfel cercul vicios și permițând repetarea apneilor. Obstrucția este mai marcată în timpul fazei REM a somnului. Se asociază de obicei cu sforăitul zgomotos, rezultat al vibrațiilor structurilor faringiene și hipoxemie.

*Arhitectura somnului.* Apneile se termină cu microtreziri care fragmentează somnul (diminuă faza de somn lent și REM) și aduc bolnavul în stadiul I sau II de somn. Microtrezirea este realizată probabil de stimulii chimici legați de asfixie și de alți stimuli mecanici. Corpusculul carotidian pare a juca un rol particular la pacienții hipercapnici. Microtrezirea poate fi întârziată de factori care interferă cu activarea reticulară (faza de REM, alcoolul, sedativele, lipsa cronică de somn etc.). Gradul de desaturare al hemoglobinei arteriale care apare în timpul apneii depinde de: presiunea parțială a  $O_2$  arterial în starea de veghe și de volumele pulmonare la momentul debutului apneii.

*Funcția altor organe.* Consecințele asupra altor organe se exprimă ciclic pe parcursul fiecărei apnei dar și la distanță în timp și sunt în mare parte legate de desaturările repetate ale sângelui arterial. În timpul apneii se modifică presiunile intratoracice (antrenând hipersecreția de hormon peptidic natriuretic atrial), crește postsarcina cardiacă, apare alternanța bradicardie de origine vagală-tahicardie, vasoconstricție și hipertensiune la nivelul arterei pulmonare, stimularea simpatică care explică hipertensiunea sistemică, reducerea importantă a aportului de  $O_2$  la nivelul miocardului (cu posibile tulburări de ritm și ischemie miocardică) ca și modificări ischemice la nivel cerebral.

Diferența între un sforăitor și un SASO este dictată nu atât de factorii anatomici și de îngustarea căilor aeriene superioare cât de influențele neurofiziologice (existența unei activități fazice crescute a genioglosului în timpul stării de veghe și de somn). SASO progresează cu timpul și se agravează treptat pe parcursul nopții, reflexul de microtrezire fiind inhibat de lipsa de somn și de unele sedative, alcool etc. Câștigul ponderal agravează SASO,

iar prevalența scăzută a sindromului la premenopauză sugerează și determinări hormonale.

### C. Patogeneza SASC

La originea sindromului se găsesc 3 mecanisme care permit întreruperea controlului respirator (abolirea tranzitorie a eferențelor centrale) asupra mușchilor ventilatori:

- deficiențe în controlul sistemului respirator sau ale aparatului neuromuscular respirator (sindromul de hipoventilație alveolară centrală primară sau secundară, boli neuromusculare ca miopatiile etc.);
- fluctuații sau disfuncții ale statusului centrului de control respirator (boli cardiovasculare, boli ale sistemului nervos central, hipoxie de înaltă altitudine, afectări ale sistemului nervos central etc.);
- inhibiții reflexe ale centrului respirator (aspirația, colapsul căilor aeriene superioare etc.).

## FACTORI ETIOLOGICI ȘI DE RISC

O serie de afecțiuni medicale se asociază mai frecvent cu o creștere a prevalenței SASO ca de ex.: acromegalia, hipotiroidismul, obezitatea, insuficiența cardiacă, accidentul vascular cerebral, bolile neuromusculare și insuficiența renală. La acestea se adaugă sindroamele craniofaciale și bolile congenitale asociate cu tulburări ale respirației în timpul somnului ca de ex.: sindromul Apert, Treacher-Collins, Pierre Robin, Down, Prader-Willi, Arnold Chiari, palatoschizis, acondroplastia, mucopolizaharidoza, paralizia cerebrală și bolile neuromusculare.

*SASO la copii* apare cel mai des pe fondul unor hipertrofii adenoton-silare, al unor sindroame cranio-faciale și al unor boli congenitale (sindromul Down); criteriile de diagnostic sunt diferite (predomină hipopneile obstructive).

*SASO la vârstnici* se manifestă, comparativ cu tinerii, cu o reducere a efortului respirator ca răspuns la apnee.

*SASC include hipoventilația alveolară primară* (boală caracterizată prin hipercapnie cronică și hipoxemie, în absența unei afectări evidente neuromusculare sau mecanice) și *forme secundare*; acestea sunt secundare unor afectări ale chemoreceptorilor periferici și centrali (disfuncții ale corpusculului carotidian, traumatismelor), neuronilor respiratori din trunchiul cerebral (poliomielită, encefalită etc.), nervilor periferici și măduvei spinării (poliomielită, neuropatii), mușchilor respiratori (miastenia gravis, distrofii musculare, miopatie cronică), peretelui toracic (cifoscolioză, fibrotorax, spondilită anchilopoietică, obezitate-hipoventilație) și căilor respiratorii și plămânilor (boli obstructive, stenoze traheale etc.).

Factorii de risc se regăsesc la ambele sindroame și cuprind:

**a. Factori care reduc calibrul căilor aeriene superioare.** O minoritate de pacienți prezintă o îngustare de căi aeriene superioare (micrognație, retrognație, hipertrofii amigdalene, macroglosii, acromegalie, dismorfii sau

disostoze craniofaciale, infiltrații sau edeme ale mușchilor și părților moi ale acestor căi în mixedem, laxitatea lor în sindromul Marfan, poziții vicioase ale capului și gâtului etc.) demonstrabilă în stare de veghe de tomografia computerizată (CT), rezonanță magnetică (RM) sau mai rar de videoendoscopie, cefalometrie etc.

*Factorii mecanici* supraadăugați sunt ușor de recunoscut la debutul apneei obstructive, cu ajutorul nazofaringoscopiei, când colapsul musculaturii faringiene începe inspirator și este așa de marcat încât permite atingerea întrei ei a pereților faringieni.

Influența *sexului* este demonstrată de rezistența subglotică a faringelui, semnificativ mai mare la bărbați față de femei (adipozitate de tip central mai frecventă la bărbați, efect protectiv al hormonilor sexuali la femei și efectele hormonilor sexuali masculini).

*Obezitatea* poate fi adesea asociată cu SASO (70% din pacienții cu SASO) prin: îngustarea de căi aeriene superioare ca urmare a depunerii țesutului adipos la nivelul pereților faringieni laterali și volume pulmonare mai mici (în particular capacitatea reziduală funcțională).

*Postura* prin poziția supin pe care mulți o iau în timpul somnului are două dezavantaje: reduce diametrul căilor aeriene superioare (prin efect asupra uvulei, palatului și limbii) și crește rezistența la nivelul acestora.

#### **b. Factori care compromit căile aeriene superioare**

*Medicamente* ca diazepamul, cloralhidratul și diferite anestezice au un efect inhibitor asupra *Formație reticularis* cu diminuarea activității musculaturii dilatatorii a faringelui și agravarea predispoziției la colaps a căilor aeriene superioare.

*Alcoolul* ingerat crește frecvența și durata apneilor prin efectul combinat de reducere al tonusului musculaturii faringiene și deprimarea răspunsului prin „arousal“ iar la SASO reduce răspunsul genioglosului la hipoxie și hipercapnie.

Fumatul favorizează o frecvență semnificativ mai mare a apneilor obstructive la fumători (risc relativ de 3,05-6,7 în funcție de numărul de țigări).

*Obstrucția nazală* prin prezența unor rinite alergice acute sezoniere sau la cei cu deviații de sept poate crește numărul de apnee și hipopneei.

Prezența *simptomelor respiratorii* face ca să existe o asociere mai frecventă a sforăitului la astmatici și a SASO la cei cu hiperreactivitate bronșică.

*Anomalii funcționale ale căilor aeriene superioare* constând în aranjamente mecanice ale mandibulei și ale osului hioid, deficiențe ale răspunsului mușchilor de la acest nivel (genioglos, geniohioid, sternohioid și tensorii palatini) sau necoordonări între aceștia din urmă și activitatea diafragmului pot predis pune la colaps.

**c. Reflexele căilor aeriene superioare**, mediate de receptorii din căile aeriene superioare sunt legate de receptorii de presiune și pot determina dezechilibre între presiunea intrafaringiană și contracția musculaturii dilatatorii faringiene.

#### d. Factori centrali

*Controlul chimic* este deficitar în SASO fără a se ști dacă este un defect primar sau secundar.

*Periodicitatea controlului de la nivelul centrului respirator* este afectată și aceasta dezorganizează și induce o variabilitate a timpului de contracție și a amplitudinii musculaturii inspiratorii (a căilor aeriene superioare și a peretelui toracic) în partea hipopneică a ciclului respirator periodic, favorizând obstrucția la nivelul faringelui.

**e. Microtrezirea** care era privită ca un mecanism protectiv în SASO devine prin interferența cu alți factori (medicamente, alcool) un element distructiv al arhitecturii somnului și predispune la apariția altor apnei prin hiper-ventilație.

### EXAMENUL CLINIC

*Anamneza* riguroasă și ținută este esențială pentru suspectarea acestei patologii, ea fiind bine să se efectueze în prezența partenerului de pat. Evaluarea se face pe baza unor chestionare (ex. Epworth Sleepiners Scale; „Basic Nordic Sleep Questionnaire“) cu valori predictive pentru studiile epidemiologice mediocre (sensibilitate 63% și specificitate 80%).

Constelația simptomelor comune din multe puncte de vedere pentru ambele sindroame cuprinde:

a. *Simptome apărute în timpul somnului.* Frecvența prezenței acestora este foarte diferită:

- Sforăitul (94-99% din cazuri) deranjant pentru parteneri (agravat de alcool), întrerupt de apnei, poate să lipsească în sindromul de rezistență a căilor aeriene superioare și după uvulofaringoplastie (UVPP);

- Apneea este însoțită de mișcări ale toracelui, ale extremităților;

- Somnul neodihnit (92-97%) agitat este deconspirat de patul răvășit dimineata;

- Transpirațiile nocturne (foarte importante);

- Întreruperea somnului poate fi realizată în formele severe de pseudo-atacul de panică consecutiv senzației de sufocare și poate determina insomnie în timpul nopții iar la copii „teroarea nopții“ și somnambulism;

- Mișcări anormale ale ochilor;

- Reflux gastroesofagian;

- Enurezis, nicturie (3-30%), care la rândul lor fragmentează somnul.

b. *Simptome observate în starea de veghe* semnalează adesea evoluția îndelungată și gravitatea SASO; ele sunt:

- Oboseala diurnă (72-86%), senzația de lipsă de odihnă pe parcursul nopții;

- Somnolența diurnă poate fi vizibilă și este un handicap important în cazul unor situații non-stimulante (privitul la televizor, cititul, munca la computer, asistarea la spectacol, serviciul religios) dar în același timp poate fi

responsabilă de accidente profesionale sau rutiere cu angajarea responsabilității medicale;

- Tulburări de atenție, de memorie, de funcție cognitivă (49-83%) consecințe ale somnolenței;

- Modificări de personalitate (iritabilitate, pusee de anxietate, depresii) (28-51%);

- Diminuarea libidoului, impotență (31-47%);

- Cefalee matinală (24-39%) datorată perioadelor lungi de hipoxemie și uneori de hipercapnie nocturnă;

- Amețeli matinale (2-9%);

- La femei dismenorei sau chiar amenoree.

Evoluția naturală a bolii de la formele ușoare la cele grave este dificil de semnalat, dar se pare că sforăitul simplu rămâne un factor de risc.

La *examenul clinic* se vor căuta factorii predispozanți: corpi străini intranasali, deviații de sept, atrezii de cornete nazale, rinite alergice, macroglosii, hipertrofii tonsilare, micrognații, faringe îngustat, tumori faringiene, adipozitate, acromegalie, sindrom Marfan și hipotireoze. Se impune un control al cavității bucale, al faringelui, al structurilor orale, al permeabilității nazale, efectuarea unor manevre dinamice (vorbit, deglutiție, respirație), calcularea indicelui corporal și o colaborare perfectă în faza diagnostică între pneumolog, orelist, endocrinolog, neurolog, cardiolog și nutriționist.

În cazul *SASC* multe din simptome și complicații sunt comune, ele fiind consecințele hipoxemiei, hipercapniei și legate strâns de prezența permanentă sau tranzitorie a acestor tulburări. Obezitatea și hipertensiunea sunt mai puțin prezente.

## EXAMENUL PARACLINIC

Se poate efectua în spital dar și în ambulator; acesta din urmă este recomandat în ultimul timp datorită discrepantei între frecvența crescută a SAS și accesibilitatea redusă la investigații și a numărului mic de laboratoare cu posibilități de PSG. Examinarea ambulatorie realizează beneficii multiple în materie de preț de cost redus și acceptanța pacientului. Examele de laborator cuprind o paletă largă de investigații.

### A. Examele specifice

#### I. Examele în laboratoarele de studiu al somnului

*Polisomnografia (PSG)* rămâne metoda diagnostică „de aur” din păcate însă în continuare foarte costisitoare. Ea se realizează prin înregistrarea, cu sisteme computerizate capabile de a simplifica și interpreta datele stocate în timpul nopții (somnului) a activității electrice a creierului, mușchilor oculari și ai mentonului (EEG, EOG, EMG), a debitelor nazo-bucale (pneumotahograf, capnograf), a saturației arteriale ( $\text{SaO}_2$ ) (pulsximetru), a mișcărilor toraco-abdominale (centurii toracale, abdominale), a frecvenței cardiace, a presiunii intratoracice (sonda esofagiană – pentru diagnosticul UARS), a frec-

venței și intensității sunetelor traheale (microfon în furculița sternală), a poziției corpului, a presiunii în artera pulmonară (cateter cardiac) și a somnului pacientului. PSG demonstrează existența unui paralelism între modificările în faza de veghe sau de somn și modificările ventilatorii. Apneile sunt cu o durată de 30-40 de secunde în faza de somn lent și superioare la 60 secunde în faza de REM (cele mai lungi ating 3 minute); gravitatea hipoxemiei depinde de lungimea apneii. Se poate calcula automat de aparat (și verificat manual) I A/H și indexul de desaturări (ID) și raportat la stadiile somnului. Metoda nu are limite ea fiind indicată la toate cazurile de suspiciune de SAS și pentru diferențierea acestuia de alte condiții patologice.

Există și *aparate de poligrafie (sommografie)* care au o mare parte din facilitățile enunțate, mai puțin posibilitatea de a efectua EEG. Acest element limitează utilizarea lor doar pentru formele severe care nu trebuie verificate cu PSG.

Se mai pot folosi *teste subiective* ca: scara vizuală analogică, cea de somnolență Stanford, agenda vigilenței și teste obiective ca testul de performanță psihomotorie, testul iterativ de latență al adormirii ca și cel de menținere a stării de veghe.

Pentru SASC diagnosticul cu ajutorul PSG este de asemenea important. Este necesară însă și măsurarea presiunii parțiale a CO<sub>2</sub> transcutan pentru a identifica pacienții cu hipercapnie agravată pe parcursul nopții care rezultă din deficiențele de control respirator sau de funcție neuromusculară.

II. *Examenenele ambulatorii* reprezintă de obicei după examenul clinic faza următoare diagnostică și de monitorizare. Ele nu diferențiază SAS-ul sever de cel ușor, nu dau decât minime informații despre stadiile somnului și nu permit diagnosticul diferențial cu „upper airway resistance syndrome“ (UARS) (vezi Tabelul II).

Există diferite combinații ale acestor metode înglobate în aparate portabile având posibilități de stocaj de informație și de analiza automată, dar și

TABELUL II

## Examenene care pot fi efectuate ambulator

<i>Tipul investigației</i>	<i>Principiu</i>	<i>Indicație, Limite</i>
Analiza debite respiratorii	termistanțe, termocupluri	depistare-analiză calitativă
Analiza efort respirator	benzi toracice, abdominale	depistare-diferențiere apnei
Pulsoximetrie transcutană	oximetrie deget, lob ureche frecvența cardiacă	depistare, monitorizare terapie depistare
Analiza sunete traheale	microfon baza gât	depistare
Poziția corpului	senzori de poziție	depistare-diferențiere de boala picioarelor neastâmpărate
Actigrafia	senzori de mișcare captor piezoelectric	depistare-fragmentare somn mișcări periodice extremități
Analiza somnului	o derivație EEG, EOG, EMG	depistare

un volum redus și autonomie de alimentare. Polisomnografia în ambulator a apărut mai recent, rata de eșec a acestui sistem fiind de 9-29% față de PSG în laborator, dar avantajul net îl poate reprezenta suprimarea efectului „primei nopți în laborator”.

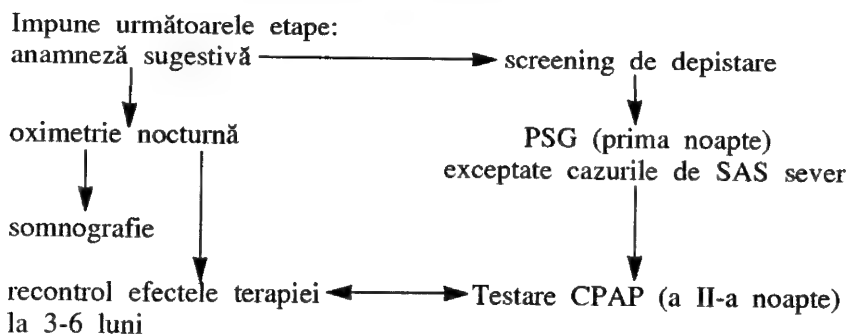
**B. Alte examene.** Reprezintă un bilanț obligator și individualizat care precedă investigația somnografică (Tabelul III).

TABELUL III

## Alte examene care permit bilanțul complet al SAS

Investigația	Funcția investigată	Aportul acesteia
R-grafie pulmonară	funcția cardiopulmonară	depistare boli asociate
EKG (și la efort)	funcția cardiopulmonară	depistare episoade apnee
TA	funcția cardiopulmonară	depistare apnei
Ex. spirografic, curba	funcția respiratorie	depistare suferințe funcționale
Flux -volum, pletismografie		
Factor de transfer	funcția respiratorie	sindrom restrictiv
Gazometrie repaus	funcția respiratorie	asociere insuficiență respiratorie
Holter, ecografie cardiacă	funcția cardiacă	hipertensiunea în mica și marea circulație, tulburări de ritm, ischemie
Cateterism cardiac drept		sindrom obezitate-hipoventilație
Testare chemoreceptori	insuficiența respiratorie	preoperator UVPP
Cefalometrie laterală	îngustări faringe-adipozitate cavități nazale, sinusuri obstrucții nazale părți moi, schelet osos	preoperator UVPP
Endoscopie nazofaringiană		verificare succes terapie
Rinomanometrie acustică		programare variante terapeutice
CT sau rezonanță magnetică		

## ALGORITMUL INVESTIGAȚIONAL



## DIAGNOSTIC

**Diagnosticul pozitiv.** Pacientul tipic cu SASO este de vârstă medie sau vârstnic, ușor sau moderat hiperponderal și are gâtul scurt și cu circum-

ferința mare; în plus relatează un istoric de sforăitor și acuză o somnolență diurnă. Bateria de teste efectuate pentru depistarea în ambulator a SAS, trebuie să fie precedată de un chestionar standard și urmate, dacă există cea mai mică suspiciune, de o PSG.

Pacientul cu SASC prezintă foarte des o afecțiune neurologică sau musculară și este mai rar supraponderal.

**Diagnosticul diferențial.** Fiind vorba de o hipersomnie (încălnație anormală spre somn sau stări de somnolență în timpul zilei care nu sunt explimate prin somn insuficient sau o stare prelungită de trecere la starea de veghe care apare zilnic, mai mult de o săptămână, cu afectarea activităților zilnice) trebuie să diferențiem SAS în principal de restul hipersomniilor, de alte tulburări respiratorii apărute în timpul somnului ca și de o serie de entități care presupun un diagnostic de mare finețe (Tabelul IV):

TABELUL IV

## Afecțiuni analizabile în cadrul diagnosticului diferențial

<i>Tipul de boală</i>	<i>Caracteristici</i>	<i>Modalități de diferențiere</i>
<b>Narcolepsia</b>	atacuri imperative de somn, catalepsie, halucinații hipnagoge	testul de latență a adormirii, REM precoce
<b>Hipersomnii idiopatice</b>	atacuri de somn în situații monotone amnezie la trezire	beția somnului matinal
<b>Hipersomnii periodice</b>	manifestări psihotice	legate de tulburări sexuale, alimentare
<b>Hipersomnii simptomatice</b>	boli febrile, postinfecțioase, encefalite cronice sau recidivante	
<b>Boala „picioarelor neastâmpărate”</b>	mişcări de scurtă durată ale mușchilor gambelor apărute la 20-60 de secunde distanță precedând microtrezirea constând în flexia dorsală a piciorului, a genunchiului și a coapsei	
<b>Hipersomniile psihiatrice</b>	cele induse de substanțe psihotrope alcoolismul cronic, boli depresive nevroze anxioase, depresive	screening urinar pentru droguri
<b>SASC</b>	miopatiile, accidentele vasculare cerebrale, scleroza amiotrofică laterală etc.	apnei de tip central
<b>Alte tulburări respiratorii în timpul somnului</b>	BPOC, astmul bronșic, mucoviscidoză etc.	oximetrie, explorări funcționale
<b>„Overlap syndrom”</b>	BPOC și SASO	PSG, spiogramă
<b>Sindromul obezitate hipoventilație</b>	„adipositas permagna”, hipoventilație cu hipercapnie diurnă	scăderea sensibilității chemoreceptorilor pentru CO <sub>2</sub>
<b>Sindromul Pickwick</b>	obezitate, hipersomnolență diurnă, hipoventilație alveolară, insuficiență cardiacă dreaptă, respirație periodică	PSG
<b>UARS</b>	tânăr sforăitor, cu fragmentări ale somnului date de apnei și somnolență diurnă, cu creștere bruscă a reflexelor de microtrezire și limitări de flux respirator.	PSG, ex. ORL



## COMPLICAȚII

**Complicațiile respiratorii** sunt consecutive instalării insuficienței respiratorii generate de apariția hipercapniei diurne, de tulburările schimburilor gazoase determinate de obezitate, de hiposensibilitatea la stimulii hipoxici și hipercapnici și de severitatea I A/H; 10-20% din pacienții cu SASO au hipoxemie diurnă și hipercapnie, iar valoarea desaturării este legată de volumele pulmonare.

Asocierea BPOC (sindromul Overlap) presupune prezența obstrucției bronșice în principal la indivizii apneici, el fiind un factor generator de insuficiență respiratorie diurnă.

**Complicațiile cardiovasculare.** Desaturările nocturne sunt responsabile de hipertensiunea arterială pulmonară produsă prin mecanism vasoconstrictiv. Cordul pulmonar cronic apare ca o altă posibilă complicație (pacienții având de obicei valori ale  $\text{PaO}_2$  mai scăzute în starea de veghe); hipoxemia diurnă este generată de scăderea chemosensibilității de hipoxemie (reflexul Euler-Liljestrand) și de diminuarea ventilației alveolare.

Hipoxemia și hipercapnia pot favoriza sau determina aritmii în timpul somnului, la SASO sever, de tipul blocurilor atrioventriculare, aritmiilor ventriculare complexe etc.; severitatea hipoxemiei determină, în general, gravitatea tulburărilor de ritm nocturne. Coexistența leziunilor coronariene poate antrena apariția de crize nocturne de angor sau de infarct miocardic.

Hipertensiunea sistemică este adesea asociată cu creșterea activității simpatice secundară obstrucției recidivante a căilor aeriene superioare. În practica medicală este recunoscut faptul că în cazul unei hipertensiuni maligne rezistente la tratament trebuie căutată și prezența unui SASO.

Există o asociere semnificativă SASO-sforăit-accidente vasculare cerebrale.

**Tulburări endocrine, metabolice și renale.** Alte câteva din modificările întâlnite la apneici sunt: stimularea simpatică cu nivele crescute ale adrenalinei și noradrenalinei, prevalența crescută a diabetului, a sindromului de insulino-rezistență, a dislipidemiilor, toleranța mai proastă la glucoză, răspunsul anormal la cortizol sau la hormonul de creștere ca și tulburările metabolismului proteic și ale nivelului sanguin de 2,3-difosfoglicerat.

Tulburările de libido, disfuncțiile de dinamică sexuală (prezente la 44% din pacienți) și impotența pot fi consecințe ale disfuncțiilor secundare ale axului hipotalamo-hipofizar.

**Tulburările neuropsihice** generate în principal de fragmentarea somnului cu alterarea vigilenței, a funcției cognitive, antrenează probleme grave pentru individ și societate atunci când conducerea unui automobil sau utilizarea unor utilaje complexe la locul de muncă necesită o perfectă coordonare.

## TRATAMENT

Alegerea variantei terapeutice se face în funcție de gradul de severitate al bolii, ținând cont nu doar de I A/H dar și de tabloul clinic.

1. *Terapia cauzală* se poate adresa îngustărilor de la nivelul căilor aeriene; ea cuprinde operații de corectare a deformărilor nazale, înlăturarea corpurilor străini, corectarea deviațiilor de sept, polipectomii, amigdalectomii, incizarea abceselor cronice, înlăturarea tumorilor faringiene sau alte intervenții în sfera buco-maxilo-facială. La acestea se pot adăuga intervențiile curative sau altele facilitante pentru instituirea CPAP (introducerea de aer în presiune pozitivă continuă) la nivele presionale mai mici.

Depistarea și tratarea unor afecțiuni endocrine (în special hipertiroidismul cu tiroxina și acromegalia prin hipofizectomie sau iradiere hipofizară) sunt de asemenea necesare.

2. *Terapia simptomatică* impune *măsuri medicale* cu caracter general ca:  
 – *reducerea excesului ponderal* realizabilă la 3-20% din pacienți prin dietă (restricție de calorii, terapie de întreținere sau alte metode asociate) sau intervenții chirurgicale (excizii de intestin subțire, rezecții de stomac cu pasaj în Y, operații de „by-pass“)

- evitarea alcoolului și a altor noxe;
- igiena somnului;
- corectare pozițională.

Terapia medicamentoasă are posibilități multiple, dar cu rezultate medii (Tabelul V).

TABELUL V

Posibilități de terapie medicamentoase

<i>Medicament</i>	<i>Efecte</i>	<i>Indicații</i>
<b>Oxygenoterapie nocturnă</b> 2-3 l per min. Hipoxemie ± hipercapnie	↓ aritmii, instabilitate respiratorie ↓ timp de apnee, grad desaturare	S. Overlap
<b>Protriptilina</b> 5-30 mg	↓ somnolența diurnă, REM non REM	SASO
<b>Acetazolamida</b> 250 mg per zi	↑ ventilația alveolară, contracția musculaturii inspiratorii ↓ episoade apnei centrale	SASC
<b>Progesteronul</b> 20-40 mg/zi	↓ ventilația –minut, sensibilitate la hipoxie, hipercapnie ↓ număr apnei	Obezitate-hipoventilație
<b>Almitrina</b> 200 mg/zi	↓ durată apnei, hipopnei microtrezire precoce	SASO ± insuf. resp.
<b>Teofilinele</b> 10-20 μg/ml	↓ apnei centrale, mixte	Overlap sindrom
<b>Nicotina</b> Stricnina	↓ apnei mixte, obstructive ↑ activitate mușchi orofaringieni	toxic-limitare folosire
<b>Inhibitori endorfine</b> Naloxon, naltreson	mecanisme necunoscute	
<b>Aminoacizi esențiali</b> L-Triptofanul	mecanisme necunoscute	
<b>Sprayul nazal</b> decongestionant	↓ apnei obstructive	SAS + rinite acute cronice

*Alte metode* au extensie limitată. *Electrostimularea* este o metodă experimentală, care presupune stimularea externă a mușchiului genioglos și cea uni- sau bilaterală a ramurilor periferice ale nervului hipoglos. *Protezele orale* adaptate la morfologia pacientului reușesc prin transpoziția mecanică ventrală a mandibulei și a bazei limbii să păstreze deschis faringele și să diminueze tendința sa de colaps (ex. Esmarch, Lyon, Herner etc.); efecte secundare posibile sunt hipersalivația și intoleranțe (compliance 50%), afectări ale articulației temporo-mandibulare, mobilitatea dinților și deficiențe ocluzionale. Sunt indicate în sforăitul simplu sau formele ușoare și moderate de SASO ca și la cei care nu tolerează sau refuză CPAP.

3. *Terapia cu viză patogenică* cuprinde asistența mecanică și intervențiile chirurgicale.

*Asistența mecanică.* Un mare câștig terapeutic l-a constituit sistemul CPAP, o atelă pneumatică permanentă a orofaringelui care se opune colapsului inspirator (crescând capacitatea reziduală funcțională la sfârșitul expirului și activând stimularea reflexă a musculaturii) prin realizarea unor nivele de presiune între 5-15 cm H<sub>2</sub>O aplicate prin intermediul unei măști.

Nivelul de presiune eficace se determină în cursul unei nopți, obiectivele fiind dispariția apneilor, hipopneilor și sforăitului; ultimul dispare la o presiune superioară celei care elimină primele două manifestări. O presiune optimală înlătură variațiile ciclice ale frecvenței cardiace și a desaturărilor periodice. Se asigură acest nivel fie manual, fie automat cu ajutorul sistemului AutoSet; acest sistem se adaptează limitărilor de flux măbind presiunea automat. De acest sistem beneficiază mai ales pacienții care necesită presiuni medii crescute și au mari oscilații ale acestora.

Compliance pacienților pe termen lung este de 50-80% și este corelată cu severitatea bolii (3-5% nu tolerează sistemul în prima noapte), iar efectele sunt remarcabile asupra vigilenței diurne și a calității somnului nocturn (beneficiile se văd după săptămâni și luni); vindecarea apare rar și doar după slăbirea pacientului.

Indicațiile sistemului rămân: pacienții cu cel puțin 15-20 de evenimente respiratorii/oră somn sau cei care în ciuda unui număr mai mic de evenimente au o simptomatologie respiratorie dar și UARS.

Nu există contraindicații absolute iar contraindicațiile relative sunt: incapacitatea individului și familiei de a manipula aparatul, epiglota instabilă și insuficiența severă a cordului stâng. Sistemul CPAP nu are efecte secundare ireversibile ca UVPP sau traheotomia. Câteva din eșecurile CPAP se pot datora lipsei motivației, necunoașterii suficiente a aparatului, defectărilor tehnice, defectelor anatomice necorectate, introducerii după UVPP, respirației pe gură, combinațiilor SASO-hipoventilație alveolară/SAS central, Overlap sindrom și nivelelor excesiv de mari ale CPAP.

Complicațiile majore sunt: pneumoencefalia, agravări ale schimburilor gazoase (a hipoxemiei în prima noapte), epistaxisul, efectul „rebound” al fazei REM, iar complicațiile minore: obstrucția nazală cu rinoree (ameliorate cu corticoizi și atropinice inhalate, umidificare), intoleranța psihologică și cele

generate de mască. CPAP poate fi complementar cu chirurgia oro-faringiană (control PSG la 3 luni) și cu cea nazală (înlăturarea unor obstrucții mecanice la acest nivel).

O alternativă poate fi sistemul BiPAP (Bi-level positive airway pressure) care asigură un IPAP (presiune în inspir) și un EPAP (presiune în expir). Acest aparat reduce efectele adverse și ameliorează complianța la distanță dar este mult mai scump decât sistemul CPAP.

#### 4. *Tratament chirurgical.*

*Traheotomia* a fost prima și singura terapie eficientă în urmă cu 25 de ani, ea acționând prin șuntarea obstrucției faringiene; în ultimii ani are o indicație doar în cazuri extreme.

*Intervenții corecționale ale unor modificări patologice.* La copii cea mai frecventă cauză poate fi hipertrofia amigdaliană, amigdalectomia fiind adesea salvatoare; la adulți această intervenție este la fel de puțin eficientă ca și operație corectivă pentru ameliorarea funcției nazale dar orice sancțiune chirurgicală trebuie luată în discuție dacă facilitează ulterior instituirea unui tratament conservator.

*UVPP convențională* (propusă în 1981 de Fujitsa) urmărește stabilizarea segmentului velo-faringian fiind o metodă recomandabilă pentru sforătorii fără apnei și cei cu SASO ușor. Indicația neselectivă duce la rezultate nesatisfăcătoare la 50% din cazuri (absența reducerii I A/H < 10 și nereducerea sforăitului).

Principiul constă în exereza țesutului velo-faringian aflat în exces și eliberarea căilor aeriene superioare. Principala dificultate rămâne determinarea limitei superioare de exereză care să continue să păstreze o funcție bună a sfincterului velo-faringian; se secționează mușchiul faringostafilin și se rezecă peretele lateral faringian.

Dintre sechele se remarcă: insuficiențele velo-faringiene, rinolalia, refluxul nazal în timpul deglutiției cu lichide, sinechiile velo-faringiene, sângerările, dehiscenta plăgii, infecțiile, durerile și stenozele parțiale faringiene.

Rata succeselor fluctuează între 30-70% și ele sunt obținute când se îndeplinesc două criterii: indexul de apnei postoperatorii scade < 50% (definind eticheta de remisie parțială) și abolirea sforăitului. Rezultatele inconstante ale acestei intervenții se datorează faptului că se adresează doar obstrucției localizate la nivelul etajului orofaringian superior ea devenind ineficientă dacă obstacolul este la baza limbii sau velar. Criterii de eșec pot fi greutatea (> 130% din valoarea teoretică), IA>50 și depistarea la analiza cefalometrică a hipomaxilei sau retrognatismului.

*UVPP cu laser* față de cea convențională este folosită pentru excizia unei părți din uvulă și țesuturilor palatului moale fără rezecția amigdalelor sau a țesuturilor laterale faringiene; se reduce sforăitul dar eficacitatea acestui tratament nu a fost demonstrată în mod convingător.

*Chirurgia basilinguală* constând în rezecții ale bazei limbii, glosectomii, ajunge la 60% succese dacă indicația este corectă (obstacole orofaringiene basilinguale).

*Intervențiile de mărire ale orofaringelui prin modificări ale bazei osoase* cuprind tehnici de hioidopexie sau de hioidoplastie, de osteotomie mandibulară asociate unei hioidopexii sau UVPP ca și alte metode complexe, toate vizând o avansare a diferitelor elemente osoase, la care se atașează baza limbii.

### **Tratamentul SASC**

Se axează în principal pe aceleași metode de tratament cu excepția folosirii mai frecvente a ventilației mecanice la cei cu hipoventilație severă nocturnă. Atunci când stimularea frenică nu este posibilă sau este inadecvată (ca în bolile neuromusculare) se poate încerca fie ventilația în presiune pozitivă pe mască nazală sau traheostomie sau în presiune negativă. Pentru pacienții cu SASC și fără hipercapnie dar cu hipoxemie s-a dovedit eficientă oxigenoterapia și sistemul CPAP, mai ales când se asociază și insuficiența cardiacă congestivă.

## **DEPISTAREA AFECȚIUNII ȘI SUPRAVEGHEREA ÎN AMBULATOR**

Depistarea bolii incumbă responsabilități crescute din partea medicului și a echipei sale care cuprinde de obicei un kinezioterapeut și o asistentă medicală. Scopul trebuie să fie ameliorarea sau chiar eliminarea tulburărilor respiratorii, vasculare și a consecințelor organice ale SASO și scăderea mortalității prin această afecțiune.

Ritmicitatea controalelor trebuie instituită în funcție de modalitățile terapeutice aplicate. În cazul utilizării CPAP se inițiază o a doua noapte de înregistrare (oximetrie, PSG) sub o anumită presiune continuă pozitivă urmărindu-se beneficiile privind I A/H, ID, valorile desaturărilor, calitatea somnului, sforăitul, reflecțiile realizate la nivelul altor organe. Ulterior se recomandă recontroale cu înregistrări nocturne la 3-6 luni în primul an apoi anual. Pentru indivizii cu UVPP este obligatorie o înregistrare nocturnă post-intervenție pentru a aprecia beneficiile (nu mai repede de 3 luni).

Identificarea precoce a acestor afecțiuni și alegerea tratamentului adecvat poate permite reinserția socială și profesională a pacientului.

## **BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

- DEJEAN Y., CHOUARD C.H. et al. – La bronchopathie chronique: ronflement et syndrome d'apnées du sommeil-Ed. Arnette, Paris 1993, 14-15.
- DERENNE J.P.H., GAULTIER C., RACINEUX J.L., WEITZENBLUM E. – Syndrome d'apnee du sommeil et pathologie respiratoire au cours du sommeil – Rev. Mal. Resp. 1990, 7, 5, 426-27.
- GAGNADOUX F. – Diagnostic ambulatoire du syndrome d'apnées du sommeil-Pneumologie 1997, 101, 1-2.
- GODFREY C.W.M. – Obstructive sleep apnea – Diagnosis and treatment – Medical Clinics of North America 1996, 80, 4, 803-820.
- GUILLEMINAULT C., DEMENT W.C. – Sleep apnea syndrom and related sleep disorders – In: Sleep disorders, diagnosis and treatment – Williams R.L., Karakan I. Eds. New York Wiley 1978, 9-28.

- ISSELBACHER K.J. et al. – Principles of Internal Medicine 1998 – 3-th Ed. Teora, 1372-1373.
- KONIETZKO N., TESCHLER H., FREITAG L. – Schlafapnoe-Springer Verlag Berlin Heidelberg 1998, 13-18.
- LEVY P., PEPIN J.L., VEALE D. – What should we expect from nasal CPAP therapy for obstructive sleep apnea in 1995? – Eur. Respir. Byers 1997, 1, 27-34.
- MCNICHOLAS W.T. – Implications of pathophysiology for management of obstructive sleep apnoea syndrome – Monaldi Arch. Chest Dis. 1998, 53, 5, 524-29.
- MURRAY J.F., NADEL J.A. – Textbook of Respiratory Medicine – Second Edition W.B. Saunders Company – Philadelphia 1998, 2301-2318.

# **PARTEA a II-a**

## **Bolile reumatice**





## POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Prof. Dr. EUGEN D. POPESCU, Conf. Dr. RUXANDRA IONESCU,  
Conf. Dr. DENISA PREDEȚEANU

Definiție .....	619	Explorări paraclinice .....	625
Etiologie .....	619	Diagnostic .....	626
Patogenie și morfopatologie .....	620	Tratament .....	629
Tablou clinic .....	623	Bibliografie selectivă .....	631

**Definiție.** Poliartrita reumatoidă este o boală caracterizată printr-o inflamație cronică infiltrativ-proliferativă a sinovialei articulare. Ea se exprimă clinic prin artrită prezentă la mai multe articulații, de unde și numele de poliartrită. Prevalența bolii este de 0,3-2%, iar incidența ei variază între 0,9 și 1,5%/an.

Femeile fac această boală de 2-3 ori mai des ca bărbații.

## ETIOLOGIE

Cauza poliartritei reumatoide este necunoscută. Un rol important în etiologia bolii îl joacă factorii de mediu care interacționează cu un genotip susceptibil. Între *factorii de mediu* cei mai importanți sunt cei infecțioși. Microorganismele implicate în etiologia poliartritei reumatoide sunt multiple, dar pentru nici unul dintre ele nu s-au adus argumente convingătoare. Dintre acestea sunt de reținut: *Clostridium perfringens*, micoplasme, virusuri.

În sfera factorilor de mediu se discută și rolul agresiv al unor *factori endogeni*. Dintre aceștia sunt de reținut colagenul și moleculele de IgG al căror rol major pare a fi cel de întreținere a bolii și mult mai puțin de inițiere a ei.

În serul bolnavilor se găsesc anticorpi anticolagen de tip II la titruri ridicate. În ceea ce privește molecula de IgG s-a demonstrat că la bolnavii cu poliartrită reumatoidă glicozilarea proteinei este mult redusă față de normal ca urmare a lipsei enzimei specifice. Această anomalie ar putea fi la

originea apariției anticorpilor IgM – factor reumatoid – împotriva acestei molecule anormale de IgG sau a unor fragmente ale sale.

*Susceptibilitatea genetică* este argumentată de studii familiale și de corelări cu antigenele de histocompatibilitate. Agregarea familială este semnificativ mai mare decât cea constatată la membrii unor familii martor, iar tiparul HLA DR<sub>4</sub> și mai rar DR<sub>1</sub> se întâlnesc mai frecvent la bolnavii cu poliartrită reumatoidă. Frecvența mai mare a bolii la femei ridică și problema rolului factorilor endocrini în geneza suferinței.

## PATOGENIE ȘI MORFOPATOLOGIE

Mecanismul de producere a bolii nu este pe deplin cunoscut. Se consideră că agentul cauzal este un element declanșator numai la un individ cu o mare susceptibilitate genetică. Procesul începe ca o sinovită inflamator-exsudativă care progresează spre o formă infiltrativ-proliferativă. La dezvoltarea și progresia bolii concură o serie de celule și de sisteme biologice umorale.

**Celulele** (localizate mai ales în sinovială) contribuie în mod principal la evenimentele inflamatorii articulare acute și cronice. Între ele se numără: 1) celule sinoviale de tip A (cu proprietăți macrofagice) și de tip B (secretați de acid hialuronic și de glicoproteine lubrefiante); 2) macrofage și celule dendritice sinoviale; 3) limfocite T, B și plasmocite; 4) leucocite polimorfonucleare neutrofile; 5) celule endoteliale.

**Sistemele biologice umorale** angajate în diverse momente ale evoluției bolii își au originea în celulele prezente în articulație sau provin din sânge prin exsudare. Cele mai importante sunt: *sistemul complementului, produșii acidului arahidonic, elementele sistemului coagulării și fibrinolizei, produse ale căii kininelor, substanțe intracelulare eliberate în mediu de diverse celule (macrofage, limfocite, sinoviocite, celule endoteliale etc.) ca monokine, limfokine, proteinaza, imunoglobuline, diverși factori de stimulare a proliferării și creșterii celulare.*

În patogenia poliartritei reumatoide este greu de definit o succesiune riguroasă a evenimentelor, deoarece celulele și sistemele biologice umorale acționează complex, simultan și au un mare grad de interdependență. Ele se desfășoară în două planuri: în *sinovială* și în *cavitatea articulară*, între cele două compartimente existând multiple influențe reciproce.

În desfășurarea evenimentelor *primele modificări* sunt înregistrate la nivelul sinovialei, de către vasele sanguine. Acestea suferă un dublu proces, *unul de microtrombozare* și altul de *formare de noi vase*. Stimulii ce induc proliferarea celulelor endoteliale sunt multipli, unii având originea în macrofagele activate care eliberează o serie de monokine.

Simultan cu neovascularizația are loc o trecere de limfocite circulante în sinoviala articulară. Pasajul se face la nivelul venulei postcapilare. Multe limfocite sunt atrase și fixate tisular producând un abundent infiltrat limfoplasmocitar dispus pericapilar.

*Aglomerările celulare* pot căpăta în timp un aspect de folicul limfatic asemănător celui din ganglion. Limfocitele din sinoviala reumatoidă sunt predominant de tip T helper. Ele stimulează activitatea limfocitelor B, responsabile de secreția de factor reumatoid (FR), sinoviala fiind principalul loc de producere a acestuia.

În afară de inducerea formării de noi vase sanguine și de producerea infiltratului mononuclear, monokinele stimulează *proliferarea necontrolată a sinoviocitelor*, fapt ce dă procesului un caracter proliferativ. Creșterea necontrolată a sinovialei cu dispunerea sinoviocitelor pe 3-5 straturi, care prin proliferații ulterioare dau naștere la micro- și macroviloziități, poate fi favorizată și de faptul că sinoviala este lipsită de membrană bazală, structură histologică dotată cu proprietatea de a controla proliferațiile celulelor supraiaicente. În plus, lipsa membranei bazale ușurează difuziunea produselor biologice active. Secreția de monokine de către macrofagele activate va contribui și la stimularea funcțiilor fibroblaștilor, creșterea resorbției osului și la o serie de manifestări sistemice ca: febră, alterarea stării generale.

Țesutul sinovial hipertrofiat, amplu vascularizat, poartă numele de *panus articular*; el poate cântări de 100 de ori greutatea sinovialei originare. Panusul invadează articulația de la periferie, primele leziuni apărând la joncțiunea os-cartilaj. Panusul articular, prin creșterea lui afectează cartilajul și osul subcondral, capsula și ligamentele și mai rar tecile tendinoase și bursele. De aceste distrucții sunt responsabile în mare parte prostaglandinele ( $\text{PGE}_2$ ) și proteinazele (cea mai importantă fiind collagenaza) de origine lizozomală din polimorfonucleare, macrofage, sinoviocite A și din condrocite, care stimulate provoacă liza osoasă chiar înainte de dezvoltarea sinovitei.

În *evoluția târzie* a suferinței, fenomenele acute se sting și se formează un *țesut fibros*, urmare a activității excesive a fibroblaștilor sub stimulare macrofagică. Mișcările articulare sunt limitate ducând la semianchiloză sau anchiloză totală.

Evenimentele din cavitatea articulară au ca element central *factorul reumatoid* care a fost secretat de plasmocitele din sinovială și eliberat atât în articulație cât și în sânge, fiind cel mai frecvent de tip IgM, mai rar de tip IgG sau IgA. El are proprietăți de anticorp față de moleculele de IgG care sunt fie anormale structural (deficit în galactoză prin absența de glicozilare), fie sunt agregate, fie sunt cuplate cu un antigen. În urma reacției factor reumatoid- moleculă de IgG (alterată structural, agregată sau cuplată cu antigen) se formează complexe imune. Prin fixarea complementului, acestea devin mult mai vulnerabile la fagocitoză de către leucocitele polimorfonucleare, macrofage și sinoviocitele de tip A. Se explică astfel atât nivelul scăzut al complementului cât și prezența ragocitelor în lichidul sinovial reumatoid. Ragocitele sunt celule polimorfonucleare care au fagocitat complexe imune ce se vizualizează ca granulații intracelulare. Prezența leucocitelor polimorfunucleare în cavitatea articulară este urmarea chemotactismului dezvoltat de fracții active ale complementului ( $\text{C}_{3a}$ ,  $\text{C}_{5a}$ ) și de leucotriene

(LTB<sub>1</sub>). Fraakțiile de complement existente în lichidul articular sunt de producție locală sau provin din ser.

Fagocitoza complexelor imune de către polimorfonucleare ca și conexiunile sistemului complement cu cel al kininelor și cu cel de coagulare-fibrinoliză explică în mare parte inflamația acută. Fraakțiile biologice active ale sistemelor amintite și enzimele lizozomale deversate în mediul extracelular manifestă proprietăți iritante, proinflamatorii și litice.

La geneza inflamației acute mai concură leucotrienele și prostaglandinele care se nasc în urma dezintegrărilor celulare.

Evenimentele ce se petrec în cavitatea articulară sunt în mare parte rezultatul procesului patologic ce are loc în sinovială, dar în același timp reprezintă stimuli pentru infiltratul celular sinovial. Se formează astfel un cerc vicios imun care dă bolii un caracter cronic, autoîntreținut, dar declanșat de un stimul care este încă necunoscut. Evoluția cronică este marcată de perioade de acutizare, care de asemenea nu-și dezvăluie cauza.

*Efectele extraarticulare* sunt dominate de prezența *nodulilor reumatoizi*. Aceștia sunt consecința unui proces de vasculită ce apare mai ales atunci când complexe imune sunt prezente în titru ridicat.

*Principala leziune* în poliartrita reumatoidă este o *inflamație a sinovialei articulației diartrodiale*. Sinovitei i se descriu caractere anatomo-patologice care concordă cu etapele evolutive ale bolii: inițial exsudativă, ulterior infiltrativ-proliferativă. Suferința cartilajului este consecutivă inflamației sinoviale și apare odată cu dezvoltarea panusului și se caracterizează prin subțierea și fisurarea lui. În os se descriu zone de osteoliză chistică subcondrală și osteoporoză difuză.

Leziunile extraarticulare se întâlnesc mai rar.

*Nodulii reumatoizi* sunt localizați în ordine descrescătoare periarticular (mai ales la cot), seroase (pleură, pericard), parenchim pulmonar, scleră, miocard. El prezintă o arie centrală de necroză cu resturi celulare, fibre de reticulină și collagen. În jur sunt celule gigante multinucleate și fibroblaști, iar la periferie o coroană de limfocite.

*Afectarea vasculară de tip inflamator vasculitic* este comună dar modificările ischemice sunt minime. Suferința proliferativă medie endoarteriolară a patului unghial este ilustrativă.

*Modificările musculare* se caracterizează prin atrofii care sunt urmare a afectării primare a miofibrilelor sau sunt consecința imobilizării.

Dintre leziunile viscerale sunt de reținut modificările cardiace. Pericardita este cea mai frecventă leziune cardiacă. În miocard se pot întâlni noduli reumatoizi, infarcte date de arterita coronară și mai rar miocardita interstițială. Localizarea valvulară a nodulilor reumatoizi este mai rară și când apare se face în special pe valvele aortice pe care le deformează.

Nodulii reumatoizi pot apărea în parenchimul pulmonar și în pleură. Când afectarea pulmonară se asociază cu pneumoconioza, combinația poartă numele de sindrom Caplan.

În splină și în ganglionii limfatici periarticulari se produce o hiperplazie reactivă nespecifică.

## TABLOU CLINIC

**Debutul** bolii este insidios la aproximativ 2/3 din bolnavi și se manifestă prin oboseală, pierdere ponderală, mialgii, redoare matinală prelungită, poliartralгии. Aceste simptome nespecifice persistă săptămâni sau luni până la apariția manifestărilor articulare specifice. Mai rar debutul bolii este acut cu dezvoltarea rapidă a unei poliartrite acute însoțită de febră, adenopatii și uneori splenomegalie sau a unei oligoartrite acute simetrice sau mai rar asimetrice.

**Manifestările articulare** sunt expresia inflamației sinoviale și se exprimă clinic prin tumefacție, durere și limitarea mișcărilor.

Tumefacția articulară este rezultatul inițial al sinovitei exsudative cu acumulare de lichid sinovial și ulterior al sinovitei proliferative cu hipertrofia sinovialei și îngroșarea capsulei articulare. Durerea este cauzată de distensia capsulei articulare, iar la limitarea mișcărilor articulare contribuie inițial durerea, iar tardiv fibroza, anchiloza osoasă sau contractura părților moi. Căldura locală este mai evidentă la examinarea articulațiilor mari ca genunchiul, iar eritemul este rar întâlnit.

Faptul că sinovita este elementul cheie al suferinței face ca articulațiile cu sinovială mare și cu solicitare mecanică importantă să fie cel mai sever afectate. Simetria suferinței articulare constituie o caracteristică a bolii. Artritele au și anumite particularități topografice. Articulațiile mâinii, cea radiocarpiană, genunchii și articulațiile piciorului sunt cel mai des interesate, dar poliartrita reumatoidă poate afecta orice altă articulație diartrodială. La mână, caracteristică este sinovita articulațiilor interfalangiene proximale și a celor metacarpofalangiene. Articulațiile interfalangiene distale de regulă nu sunt afectate. În evoluție distrucția osteocartilaginoasă, laxitatea articulară, modificările tendoanelor dau aspect caracteristic articulațiilor (în formă de M, în „butonieră“, deviație ulnară). Forma în „butonieră“ este urmarea sinovitei cu ruperea tendonului extensorului comun al degetelor la locul de inserție al acestuia pe cea de a doua falangă.

Sinovita cotului este întâlnită frecvent. Prin exsudatul articular mișcarea de extensie este mult limitată.

Articulațiile piciorului sunt deseori atinse la începutul bolii simultan cu cele ale mâinii. Sunt afectate mai ales articulațiile metatarsofalangiene. Eroziunile cartilajelor și deformările articulare consecutive determină greutate la mers. Dintre articulațiile tarsului, cea astragalocalcaneană și astragaloscafoidiană sunt mai des interesate.

Genunchii sunt frecvent afectați, sinovita fiind la început exsudativă și apoi proliferativă. Uneori în spațiul popliteu apare chistul Baker, urmare a extensiei procesului inflamator sinovial.

Artrita șoldului este mai rară. Afectarea articulațiilor coloanei vertebrale interesează segmentul cervical putând determina subluxații în articulația atlanto-axială, prin inflamația bursei care se găsește între axis și ligamentul trans-

vers. Artrita articulațiilor interapofizare se produce mai ales între vertebrele C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> și poate fi cauză de spondilolistesis.

Dacă afectarea articulațiilor coloanei vertebrale este rară, dar gravă prin repercusiuni, artrita temporo-mandibulară este frecventă.

Între articulațiile interesate cel mai rar se numără cele cricoaritenoidiene, sternoclaviculare, acromioclaviculare datorită existenței unei sinoviale reduse.

**Manifestările extraarticulare.** Deși este o boală predominant articulară, în timpul evoluției ei se pot întâlni și manifestări extraarticulare determinate de infiltrate limfoplasmocitare și/sau de procese vasculitice. Aceste modificări histopatologice cu localizări variate produc o simptomatologie clinică specifică organului afectat. De obicei manifestările extraarticulare apar în cazurile mai severe de boală și aproape constant bolnavii prezintă titruri mari de factor reumatoid, crioglobulinemie, hipocomplementemie, complexe imune circulante și/sau factori antinucleari.

*Tegumentele* pot prezenta noduli reumatoizi, elemente purpurice, tulburări trofice.

Nodulii reumatoizi subcutani apar la 20-25% dintre bolnavi. Ei se întâlnesc cel mai des pe suprafețele de extensie sau de presiune (cot, occiput, sacru), burse sau tendoane. Sunt fermi, uneori aderenți la periost sau tendon. Biopsia lor este uneori necesară pentru a-i deosebi de tofii gutoși, xantoame sau chisturi sebacee. Elementele purpurice sunt urmarea unor fenomene vasculitice ce interesează venulele.

*Vasculita reumatoidă* a arterelor mici și mijlocii poate determina polineuropatii, ulceratii cutanate, infarcte viscerale.

*Manifestările cardiovasculare* clinice sunt rare, deși pericardita a fost identificată la 40% dintre bolnavii decedați.

Celelalte structuri cardiace sunt foarte rar afectate. Nodulii reumatoizi din miocard pot determina tulburări de conducere, iar valvulele pot deveni incompetente.

Foarte rar când se produce vasculită coronară se poate ajunge până la infarct miocardic acut.

*Manifestările pleuro-pulmonare* sunt urmarea afecțiunii pleurale, a fibrozei interstițiale, nodulilor pulmonari și vasculitei. Pleura este cel mai frecvent afectată. În cazul prezenței exsudatului, acesta prezintă valori scăzute ale glucozei, reduceri importante ale fracțiilor complementului, creșteri de imunoglobuline și de factor reumatoid. Producerea rară a pneumotoraxului este urmarea ruperii în cavitatea pleurală a unui nodul reumatoid plasat subpleural.

Localizarea pulmonară a nodulilor determină apariția de infiltrate circumscrise cu diametru de 0,5-3 cm. Fibroza pulmonară difuză interstițială și boala obstructivă a căilor respiratorii sunt considerate a avea o incidență mai mare decât în populația generală.

*Manifestările neurologice* de tip polinevrită sunt urmarea vasculitei *vasa nervorum*. Expresia clinică este comună cu parestezii, paralizii, areflexie. Alteori neuropatia periferică este urmarea compresiunii prin inflamație sau edem (de exemplu compresia nervului median în tunelul carpian datorată

tenosinovitelor de vecinătate). Mielopatia cervicală când se produce este urmarea distrucției ligamentului transvers al atlasului și subluxației posterioare a axisului cu compresia măduvei spinării.

*Manifestările oculare* apar la 1% dintre bolnavi și în special la femei. Se manifestă ca epischlerită, sclerită și, mai rar, scleromalacia perforans.

**Sindromul Felty** apare de obicei în boli cu evoluție prelungită. El se caracterizează prin asocierea la poliartrita reumatoidă a splenomegaliei și neutropeniei. Citopenia sanguină (uneori și asocierea anemiei și trombopeniei) este interpretată a fi urmarea unui hipersplenism sau a unor fenomene autoimune.

Splenectomia are deseori efecte benefice asupra evoluției bolii. Prezența adenopatiei este consemnată la 30% dintre bolnavi. Sunt interesate în special stațiile ganglionare vecine articulațiilor inflamate, ganglionii epitrochleeni și cei axilari fiind cel mai des măriți.

Amiloidoza este o complicație clasică, expresia clinică fiind deseori de ordin renal.

## EXPLORĂRI PARACLINICE

**Testele de inflamație** ca viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), proteina C reactivă, ceruloplasmina,  $\alpha_2$ , globulinele sunt crescute. Ele pot fi corelate cu gradul de activitate a bolii și sunt un indicator al eficienței terapeutice. Anemia normocromă, normocitară sau hipocromă este relativ frecventă, la producerea ei concurând eliberarea insuficientă a fierului din celulele sistemului reticuloendotelial, microhemoragiile digestive ca urmare a consumului de antiinflamatoare, un proces hemolitic autoimun sau reacții toxice medicamentoase.

Numărul leucocitelor este adesea normal, uneori se pot înregistra și ușoare leucocitoze. Leucopenia poate exista și fără tabloul complet al sindromului Felty. Prezența eozinofiliei reflectă o boală sistemică severă.

Dintre **explorările imunologice** un grad de specificitate o are *detectarea factorului reumatoid la aproximativ 75-80% dintre bolnavi*. Prezența lui la un titru de peste 1/80 este considerată pozitivă. El apare însă în procent de 5% și la persoane sănătoase. De asemenea poate fi întâlnit și în alte boli ale țesutului conjunctiv ca lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren sau boli cronice de ficat, tuberculoză, sarcoidoză.

Prezența factorului reumatoid nu stabilește diagnosticul de poliartrită reumatoidă dar poate stabili prognosticul bolii, deoarece pacienții cu titruri crescute au o evoluție severă și manifestări frecvente extraarticulare. Pacienții cu noduli reumatoizi și vasculite au totdeauna factorul reumatoid prezent.

Anticorpii antinucleari sunt prezenți la 10% dintre bolnavi. Prezența lor la începutul bolii pretează la confuzii diagnostice.

Valorile complementului seric sunt normale sau ușor crescute.

**Cercetarea lichidului sinovial** arată un lichid de obicei cu un număr variabil de leucocite (50 000-60 000 mm<sup>3</sup>), în majoritate polimorfonucleare.

Între acestea se găsesc așa-numitele *ragocyte* care sunt polimorfonucleare care au în interiorul lor granulații ce devin vizibile la o colorație vitală cu albas-tru cresyl. Granulele sunt constituite din complexe imune formate din mole-cule de IgG, factor reumatoid și fracții de complement, ceea ce explică valo-rile scăzute ale acestuia în lichidul sinovial.

Testul cheagului de mucină este negativ. Valorile glucozei în lichidul articular sunt scăzute. **Biopsia sinovială** este indicată în cazul unor afectări monoarticulare pentru a exclude alte suferințe ca sarcoidoza, tuberculoza articulară.

**Artroscopia** permite aprecierea extensiei leziunilor în vederea stabilirii tipului de intervenție chirurgicală.

**Explorarea radiografică.** Radiografia osteoarticulară are pondere diag-nostică mare, mai ales într-un context clinic sugestiv. În stadiile precoce de boală nu se evidențiază modificări semnificative osteoarticulare. Osteoporoza juxtaarticulară devine evidentă după săptămâni de la debutul bolii. DISTRU-gerea cartilajului articular, realizată sub influența enzimelor din lichidul sino-vial, se produce după luni de boală activă și determină îngustarea spațiului articular. Eroziunile marginale reprezintă cel mai caracteristic semn al bolii. Se produc la locul de inserție al sinovialei pe os și sunt urmarea resorbției osoase produsă sub influența de vecinătate a panusului. După o evoluție îndelungată a bolii conturul osului poate fi profund deteriorat. Este de remar-cat absența totală a reacției periostale și osteofite.

Deformarea articulară, dezaxarea oaselor componente și anchiloza se întâlnesc tardiv în evoluția bolii.

Aceste modificări pot fi întâlnite la orice articulație, dar cu precădere sunt interesate articulațiile mici ale mâinii și piciorului și cea a genunchiu-lui. Leziunile sunt în general simetrice, deși uneori debutul bolii poate să fie monoarticular.

La mână cele mai precoce modificări se înscriu la apofiza stiloidă ulnară (osteoporoza, geode), articulațiile metacarpofalangiene și interfalangi-ene proximale ale degetelor 2, 3.

La articulațiile piciorului primele sunt interesate articulațiile metatarso-falangiene ale degetelor 4, 5.

## DIAGNOSTIC

**Diagnosticul pozitiv** este ușor de făcut în stadiile avansate ale bolii, aspectul clinic și cel radiologic fiind sugestive.

Un diagnostic precoce este însă foarte util deoarece măsurile terapeuti-ce pot să fie instituite rapid, împiedicându-se astfel apariția leziunilor specifi-ce de boală care de obicei sunt ireversibile.

Deseori debutul real al bolii este ignorat de bolnav. Boala se manifestă tipic clinic și radiologic după aproximativ 1-2 ani de la debut. Redoarea mati-nală prelungită trebuie să atragă atenția asupra unei boli de natură infla-



matoare. O poliartrită simetrică, persistentă, afectând atât articulațiile mici ale mâinii (cu respectarea celor interfalangiene distale) sau ale piciorului, cât și articulațiile mari (genunchi, umeri) sugerează diagnosticul.

În cazul debutului mono- sau oligoarticular examinarea lichidului sinovial permite diagnosticul bolii. Astfel prezența factorului reumatoid, a rago-citelor, precum și nivelul scăzut al complementului și glucozei, sunt argumente în favoarea artritei reumatoide.

Modificările radiologice ale articulațiilor afectate constând din osteoporoză juxtaarticulară și eroziuni marginale susțin diagnosticul pozitiv.

Pentru studii populaționale sau făcute în scop de cercetare, Colegiul American de Reumatologie (ACR) a stabilit o serie de *criterii clinice, biologice, histologice și/sau radiologice* pentru stabilirea diagnosticului. Aceste criterii elaborate în 1958 au fost revizuite în anul 1987 într-o formă mai simplificată, urmând să fie acceptate după o certificare multicentrică. Pentru diagnosticul de poliartrită reumatoidă trebuie să fie prezente minimum 4 dintre următoarele criterii:

1. Redoare matinală cu durată de minim o oră ce este prezentă de cel puțin 6 săptămâni.
2. Tumefierea de cel puțin 6 săptămâni a minim 3 articulații.
3. Tumefierea de cel puțin 6 săptămâni a carpului, articulațiilor metacarpofalangiene sau interfalangiene proximale.
4. Tumefierea articulațiilor simetrice.
5. Modificări radiologice ale mâinii tipice pentru poliartrita reumatoidă, ce includ obligatoriu osteoporoza și eroziunile.
6. Prezența de noduli reumatoizi.
7. Prezența de factor reumatoid printr-o metodă a cărei sensibilitate să o pozitivitate sub 5% la loturi martor.

**Diagnosticul diferențial.** Acesta se impune mai ales în etapele inițiale ale suferinței când boala poate fi confundată cu o multitudine de alte afecțiuni reumatice sau nereumatice care prezintă manifestări artralgice.

Cele mai frecvente confuzii se creează cu spondilita anchilopoietică, reumatismul articular acut, artroza, guta, lupusul eritematos sistemic.

Afectarea inițială a unor articulații ale membrelor inferioare poate sugera uneori debutul periferic al unei *spondilite anchilopoietice*, mai ales dacă suferința apare la un bărbat tânăr. Diferențierea o face apartenența bolnavului cu spondilită la grupul HLA B27. În plus radiografiile articulațiilor sacroiliace, ale coloanei vertebrale dorso-lombare pot arăta modificări sugestive pentru diagnosticul de spondilită anchilopoietică.

*Reumatismul articular acut* poate fi confundat cu debutul exploziv la mai multe articulații al poliartritei reumatoide. Cointeresarea cardiacă, evoluția ulterioară a simptomelor și titrul ASLO îndreaptă diagnosticul spre reumatismul articular acut.

*Artritele degenerative* pot fi confundate cu poliartrita reumatoidă. Elementele care deosebesc cele două suferințe sunt legate în special de caracterul durerii (în artroză dispare după repaus), numărul mic de articulații intere-

sate, lipsa de simetrie a artropatiilor, respectarea articulațiilor metacarpofalangiene (excepție cele ale degetelor 1 și 2). Examenul radiologic arată prezența osteofitelor marginale, iar explorările sanguine nu au nimic specific.

*Guta* ca și *pseudoguta* pot fi asemănătoare poliartritei reumatoide. Examenul lichidului sinovial permite tranșarea diagnosticului.

*Reumatismul psoriazic* este de obicei pauciarticular și asimetric și interesează articulațiile interfalangiene distale. Factorul reumatoid este negativ, iar radiografia poate arăta resorbția totală a ultimei falange.

*Lupusul eritematos sistemic* este unul din diagnosticile diferențiale cele mai dificile, mai ales când are un tablou clinic incomplet în care domină manifestările articulare.

Identificarea unor cointeresări viscerale și identificarea în sânge de anticorpi antinucleari în titruri ridicate orientează diagnosticul spre boala lupică.

În cazul în care sindromul reumatoid apare în cadrul altor boli ca sarcoidoza, amiloidoza, boli inflamatorii digestive, boli infecțioase, tumori solide, contextul clinic și probele de laborator specifice ușurează mult diagnosticul.

În formularea diagnostică a poliartritei reumatoide se impune și stabilirea momentului evolutiv. În prezent este acceptată stadializarea sugerată de ACR în funcție de starea clinico-funcțională sau starea anatomică.

#### **Clasificarea clinico-funcțională:**

*Clasa I* – Capacitate nealterată de efectuare a tuturor activităților zilnice.

*Clasa II* – Activitățile zilnice pot fi efectuate, dar cu durere și reducerea mobilității articulare.

*Clasa III* – Capacitatea de a se îngriji singur.

*Clasa IV* – Imobilizare la pat sau în scaun cu rotile și incapacitate de autoîngrijire.

#### **Clasificarea în funcție de starea anatomică:**

*Stadiul I* (precoc):

– lipsa radiografică a leziunilor erozive, dar posibila prezență a osteoporozei.

*Stadiul II* (moderat):

– osteoporoza vizibilă radiografic, cu posibilă deteriorare ușoară a cartilajului

– absența deformărilor articulare

– atrofia mușchilor adiacenți articulației

– prezența facultativă de leziuni ale părților moi extraarticulare, ca noduli și tenosinovite.

*Stadiul III* (sever):

– osteoporoza și distrucțiile osului și cartilajului sunt vizibile radiografic

– deformare articulară cu subluxații, deviere ulnară sau hiperextensie, dar fără fibroză sau anchiloză osoasă

– atrofie musculară marcată și extinsă

– prezența de noduli și tenosinovite.

*Stadiul IV* (terminal):

– criteriile stadiului III și fibroză articulară și anchiloză.

## TRATAMENT

Tratamentul poliartritei reumatoide are drept *obiective*: 1) reducerea inflamației și durerilor articulare; 2) oprirea evoluției leziunilor distructive ale osului și cartilajului; 3) corectarea mecanicii și funcției articulare.

În tratamentul general cel mai frecvent se utilizează medicamentele din clasele: antalgice, antiinflamatorii (nesteroidiene și cortizonice), imunosupresive (azathioprina, ciclofosfamida, methotrexat), remitive (săruri de aur, d-penicilamina, antipaludice de sinteză).

**Antiinflamatoarele nesteroidiene** își exercită efectul antiinflamator prin blocarea ciclooxigenazei și inhibarea consecutivă a producției de prostaglandine. Când se administrează aceste medicamente trebuie să se țină seama de reacțiile adverse și interacțiunile medicamentoase. Marea majoritate a reacțiilor adverse sunt urmarea blocării ciclooxigenazei. Dintre antiinflamatoarele nesteroidiene în tratamentul poliartritei reumatoide sunt mai folosite indometacina, aspirina, naproxenul, ibuprofenul, diclofenacul, piroxicamul, tolmetinul. Efectul lor în doze uzuale este prompt și ameliorează simptomatologia clinică. În ultimul timp au apărut medicamente noi, cu proprietăți selective de inhibiție a celor două ciclooxigenaze (COX). COX1 este o enzimă care este implicată în procese fiziologice, iar COX2 este activată în procese patologice. Inhibiția COX de către medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene cunoscute interferează activitatea COX1 și 2 în grade diferite, de unde și efectele secundare diferite ca spectru și intensitate ca și cele antiinflamatorii variabile. Între medicamentele noi care inhibă selectiv COX2 se numără meloxicamul și nimesulidul.

**Antiinflamatoarele steroidiene** deși foarte eficiente în ameliorarea simptomatologiei clinice și biologice, trebuie evitate pentru că nu influențează evoluția bolii (distrucțiile cartilajului și osului), iar fenomenele secundare sunt redutabile, mai ales cel de accelerare al osteoporozei.

Preparatele frecvent folosite sunt prednisonul și prednisolonul.

În cazul prednisonului se recomandă doze care să nu depășească 0,5 mg/kg/24 ore, fiind suplimentate la nevoie cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene în cantitate mai mică decât cele uzuale.

Dovezi recente după care prednisonul în doze de 5-7,5 mg/zi (echivalentul secreției fiziologice zilnice de hidrocortizon) ar avea efecte antiinflamatorii importante și ar preveni degradarea cartilajului fără a avea efecte secundare marcate, l-au indicat chiar pentru perioade lungi de timp. O altă modalitate de administrare a glucocorticoizilor este sub forma pulsterapie. În cazurile în care suferința este greu controlabilă se recomandă metilprednisolon i.v. câte 1 g în perfuzie zilnică, trei-patru zile consecutiv sau sub forma minipulsterapie 2-300 mg metilprednisolon în aceeași formulă. Efectele par a fi similare pentru ambele metode.

Se asociază la terapia cortizonică medicamente de protecție gastrică. Pentru prevenirea osteoporozei se recomandă administrarea suplimentară de anabolizante, săruri de calciu, vitamina D.

Pentru protejarea funcționalității axului hipofizosuprarenalian, se folosește administrarea alternantă a prednisonului, dublul dozei zilnice administrat la 48 ore.

Antiinflamatoarele nesteroidiene se administrează de regulă simultan cu medicamente cu acțiune lentă dar persistentă asupra procesului inflamator. Aceste medicamente fac parte din tratamentul de fond al poliartritei reumatoide. Efectul lor odată instalat persistă luni de zile după întreruperea administrării. Dintre medicamentele folosite în tratamentul de fond fac parte sărurile de aur, antimalaricele de sinteză, D-penicilamina, imunosupresoarele (methotrexatul, azathioprina, ciclofosfamida).

**Sărurile de aur** au efect terapeutic mai ales când sunt administrate la începutul bolii. Ameliorarea clinică începe să se observe după aproximativ 2 luni de tratament. Remisiunile complete survin la 25% dintre bolnavi, 30-40% beneficiază de recuperare incomplete, iar ineficacitatea sărurilor de aur se înscrie la ceilalți bolnavi.

Remisiunile pot dura câțiva ani după oprirea tratamentului. La toate preparatele principiul este ca la începutul tratamentului, administrarea să se facă în doze progresive pentru a se testa toleranța pacientului la drog.

Cel mai folosit preparat este Tauredonul ce se administrează în doză de 50 mg i.m. săptămânal până la doza de 1 g. Ulterior se trece la administrarea mai rară la 2, ulterior 3 săptămâni și apoi 50 mg i.m. lunar.

**D-penicilamina** este prescrisă frecvent în cazul eșecului sărurilor de aur.

Și în acest caz posologia este progresivă, începându-se cu 300 mg/zi timp de o lună și apoi crescându-se lunar cu 150 mg până la doza totală zilnică 750-900 mg/zi.

La 60% dintre bolnavi efectul favorabil se observă la 3-6 luni și se poate întinde pentru încă 1-2 ani.

Din păcate la peste 25% dintre bolnavi cura trebuie întreruptă din cauza efectelor secundare digestive, cutanate, renale, citopenii, pierdere temporară a gustului.

**Antipaludicele de sinteză** sunt indicate în suferința de intensitate submedie. Efectele se observă la un interval de 1-3 luni și sunt destul de inconstante.

Cel mai folosit preparat este hidroxiclorochina în doze de 200-600 mg/zi. În timpul terapiei se recomandă controale frecvente oftalmologice (la 2-3 luni) pentru a preveni apariția unei retinopatii cu pierdere ireversibilă a vederii.

**Terapia imunosupresivă** își găsește o indicație majoră în cazurile în care este o vie activitate imunologică manifestată printr-un titru ridicat de factor reumatoid, prin existența unei poliadenopatii sau a unui panus abundent. Medicamentele care se folosesc în prezent în acest scop sunt azathioprina, ciclofosfamida, methotrexatul.

*Azathioprina* în doze de 2,5 mg/kg/zi realizează în câteva luni rezultate bune, mai ales în combinație cu corticoterapia căreia îi permite scăderea dozelor.

*Ciclofosfamida* se folosește în doze de 50-100 mg/zi până la sumarea dozei de 2,5-5 g, riscul efectelor secundare crescând foarte mult când această posologie este depășită.

*Methotrexatul* a fost introdus în ultimul timp în terapia poliartritei reumatoide. Se administrează în doze de 7,5-15 mg în una sau 2 prize o dată pe săptămână. Poate fi administrat și în fazele precoce de boală.

Efectele clinice favorabile sunt vizibile la 4-6 săptămâni. Durata tratamentului poate fi îndelungată cu un control obligatoriu periodic al numărului celulelor sanguine și al enzimelor hepatice (TGP).

Între medicamentele care se mai folosesc trebuie menționată *salazopirina*, mai ales pentru cazurile care au și o cointerese digestivă de tip suferință colonică, sau bolile care apar după realizarea unui by-pass intestinal făcut în scop terapeutic pentru obezitate.

Cazurile cu mare rezistență la tratamentul menționat răspund uneori la ciclosporină.

Rareori, în situațiile de mare rezistență se apelează la formule terapeutice care combină două sau foarte rar trei medicamente. Combinațiile care sunt recomandate sunt de obicei asocieri ale methotrexatului cu ciclosporină, sulfasalazina sau hidroxiclorochină.

**Tratamentul local** cu preparate cortizonice se aplică mai ales în cazul afectărilor monoarticulare sau pauciarticulare.

În cazul în care există un panus articular abundent se poate practica sinoviorteza prin injectarea intraarticulară de substanțe chimice iritante (moruat de Na) sau izotopi radioactivi ai sărurilor de aur sau itriu.

**Gimnastica medicală** blândă care să intereseze toate articulațiile suferinde trebuie practică zilnic.

**Procedurile ortopedice-chirurgicale** se adresează în special situațiilor cu deteriorări mari articulare, cu anchiloze sau semianchiloze, mai ales în poziții vicioase.

În cazul sinovitelor proliferative, cu mare cantitate de panus articular monoarticulare sau pauciarticulare, se practică sinovectomia sau sinoviorteza.

**Limfoplasmaferza** este un procedeu terapeutic care își găsește indicație în situațiile refractare la terapiile comune și în care titrul seric de factori reumatoid este foarte mare.

Conduita terapeutică generală practică la începutul bolii constă din administrarea atât de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene cu efect prompt cât și de medicamente remitive (hidroxiclorochina, săruri de aur, D-penicilamina, methotrexat). Terapia imunosupresivă este recomandată în faze evolutive avansate. Tratamentele locale pot fi practicate oricând în evoluția bolii, iar cele ortopedice-chirurgicale în stadiile avansate de suferință.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

KELLY W.N., HARRIS E.D., RUDDY S., SLEDGE C.B. – Rheumatoid arthritis în „Textbook of rheumatology“, Saunders Ed. Philadelphia, 1992, vol. 1, p. 851.

- KLIPPEL J.H., DIEPPE P.A. – Rheumatoid arthritis in Rheumatology Mosby, Ed. Philadelphia, 1994, section 2, p. 2.1.
- KLIPPEL J.H. – Rheumatoid arthritis in Primery of Rheumatis Disease. Arthritis Foundation. 1997, p. 155.
- McCARTY D.J. – Rheumatoid arthritis in Arthritis and allied conditions, Lea and Febiger. Philadelphia, 1993, p. 887.
- POPESCU E., IONESCU R. – Compendiu de reumatologie – Ed.III , Ed.Tehnică, București. 1997, p. 223.

## SPONDILARTRITELE SERONEGATIVE

Prof. Dr. ȘT. ȘUȚEANU, Dr. POMPILIA OANCEA,  
Dr. GABRIELA UDREA

Definiție. Clasificare. Caractere generale .....	633	Diagnostic .....	655
Spondilita anchilozantă .....	637	Tratament .....	655
Etiopatogenie .....	637	Spondilartrita la bolnavii infectați cu	
Morfopatologie .....	639	virusul imunodeficienței umane .....	657
Tablou clinic .....	639	Artropatia cronică juvenilă .....	657
Investigații de laborator .....	642	Artritele enteropatie .....	657
Forme clinice .....	645	Artrita psoriazică .....	659
Diagnostic .....	645	Etiopatogenie .....	659
Evoluție și complicații .....	647	Tablou clinic .....	660
Tratament .....	647	Explorări paraclinice .....	660
Artritele reactive, sindromul Reiter-		Diagnostic .....	661
Fiessinger-Leroy .....	650	Evoluție și prognostic .....	662
Etiologie. Patogeneză .....	650	Tratament .....	663
Tablou clinic .....	652	Boala Whipple .....	664
Explorări paraclinice .....	654	Sindromul Behçet .....	665
		Bibliografie selectivă .....	668

## DEFINIȚIE. CLASIFICARE. CARACTERE GENERALE

Spondilartritele seronegative sunt un grup de boli reumatice caracterizate prin afectarea articulațiilor sacroiliace, inflamația articulațiilor periferice și prin absența factorului reumatoid în serul bolnavilor.

Este cunoscut faptul că testele de depistare a factorului reumatoid (FR) a permis împărțirea reumatismelor inflamatorii cronice în două mari grupe: seropozitive și seronegative. În grupul seropozitiv este inclusă poliartrita reumatoidă (PR) clasică. Grupul seronegativ este reprezentat de un ansamblu heterogen de boli reumatice, din care fac parte atât bolnavii cu PR seronegativi, cât și bolnavi purtători de alte reumatisme inflamatorii. În 1974, Moll și Wright au introdus noțiunea de spondilartrită seronegativă, care se referă la o parte din reumatismele inflamatorii seronegative. Prin prefixul „spondil“

se subliniază afectarea frecventă a coloanei vertebrale și a articulațiilor sacroiliace, întâlnită la acești bolnavi.

Din grupul spondilartritelor seronegative fac parte numeroase entități clinice (tabelul I).

TABELUL I

**Entități clinice care fac parte din grupul spondilartritelor seronegative (după Calin)**

- 
- Spondilita anchilozantă
  - Artritele reactive, sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy
  - Spondilita anchilozantă juvenilă
  - Sindromul artropatic entezopatic seronegativ
  - Spondilitele (artrite) enteropatice din colita ulcerosă și boala Crohn
  - Artropatia psoriazică
  - Artroosteita pustulotică
  - Sindromul Belçet
  - Boala Whipple
- 

Criteriile de admitere în grupul spondilartritelor seronegative, elaborate de Moll și completate ulterior, sunt prezentate în tabelul II.

TABELUL II

**Criterii de admitere în grupul spondilartritelor seronegative**

- 
- a) absența factorilor reumatoizi
  - b) absența nodulilor subcutanați
  - c) artrite periferice
  - d) atingerea radiologică posibilă a articulațiilor sacroiliace
  - e) atingerea radiologică a coloanei vertebrale
  - f) afectarea frecventă a tegumentelor, mucoaselor, intestinului, ochilor, valvei aortice și parenchimului pulmonar
  - g) frecvența mare a entezopatiilor
  - h) agregarea familială
  - i) suprapunerea manifestărilor clinice ale diverselor entități ale grupului
- 

- *Absența factorilor reumatoizi* din serul acestor bolnavi reprezintă una din deosebiri esențiale dintre spondilartritele seronegative și poliartrita reumatoidă. De asemenea, caracteristică este și absența nodulilor subcutanați (reumatoizi).

- *Artropatiile inflamatorii periferice* ale bolnavilor cu spondilartritele seronegative au unele particularități: sunt afectate în general articulațiile mari, predominant la nivelul membrelor inferioare, cu aspect asimetric; atunci când sunt afectate articulațiile mici, sunt prinse mai multe articulații ale aceluiași deget (de la mâini sau picioare), realizând aspectul de degete „în cârnat“. Lichidul sinovial prezintă caracterele unui lichid inflamator, fără diferențe semnificative față de cel din PR.

- *Atingerea radiologică a articulațiilor sacroiliace* constituie o altă trăsătură caracteristică a spondilartritelor seronegative; în spondilita anchilozantă, artrita sacroiliacă este bilaterală și prezentă la majoritatea bolnavilor; în



celelalte spondilartrite, artrita sacroiliacă poate fi unilaterală sau chiar poate lipsi, fiind constatată numai la 20% din cazurile de reumatism psoriazic (la cele cu formă mixtă) și la 30% din cazurile cu artrită reactivă (AR), proporția crescând paralel cu durata bolii; la bolnavii cu boală Crohn sau colită ulceroasă, proporția este mai mică (15%). Totuși, afectarea articulațiilor sacroiliace este întâlnită și în alte afecțiuni, în afara spondilartritelor seronegative (tabelul III).

TABELUL III

**Principalele boli în care sunt afectate articulațiile sacroiliace  
(în afara spondilartritelor seronegative)**

- 
- Poliartrita reumatoidă
  - Infecții (sacroileită unilaterală) cu germeni piogeni sau cu bacili Koch
  - Boli degenerative: artroză sacroiliacă
  - Boli metabolice: gută, osteoporoză, osteomalacie, hiperparatiroidism
  - Boli de cauză necunoscută: ileită condensantă, boală Paget
  - Tumori
- 

- *Afectarea coloanei vertebrale*, exprimată clinic și radiologic, este frecventă în spondilartritele seronegative. La examenul radiologic al coloanei vertebrale se constată prezența sindesmofitelor, care în primele stadii pot fi observate numai la nivelul joncțiunii dorso-lombare. Aspectul lor este diferit, în diversele tipuri de spondilartrită seronegativă; astfel, în spondilita anchilozantă ele sunt fine și simetrice, pe când în celelalte spondilartrite (spre exemplu în reumatismul psoriazic) ele pot fi asimetrice și grosolane.

În general, sindesmofitele sunt prezente la bolnavii care au concomitent modificări radiologice ale articulațiilor sacroiliace.

La unii bolnavi cu spondilartrite seronegative pot fi evidențiate unele modificări radiologice ale coloanei vertebrale, chiar înaintea apariției sindesmofitelor. Astfel, examenul radiologic de profil al coloanei vertebrale poate evidenția eroziuni pe unghiul anterior al vertebrelor (semnul Romanus), ca și aspectul rectiliniu al marginii anterioare a vertebrelor, consecință a apoziției periostale anterioare (aspectul de vertebră „pătrată”, așa-zisul „squaring” vertebral anterior).

Cifoza dorsală, întâlnită în spondilartritele seronegative, trebuie diferențiată de cifoza senilă, întâlnită la vârstnicii cu osteoporoză avansată, care este situată în partea medie a coloanei vertebrale dorsale. Cifoza în spondilartrite este situată în partea înaltă a rahisului dorsal.

De asemenea, modificările vertebrale din spondilartrite trebuie deosebite de boala Scheuermann, întâlnită la adolescent și adult; aceasta se caracterizează printr-o cifoză dorsală joasă, pensare discală anterioară și neregularitate a platourilor vertebrale, cu apariția vertebrelor cuneiforme și a herniilor intraspongioase (nodulii Schmorl), dar cu articulații sacroiliace normale.

- *Afectarea tegumentelor, mucoaselor, intestinului și ochiului* este semnalată frecvent în cazul bolnavilor cu spondilartrite seronegative; mai rar sunt afectate aorta, valvele sigmoide aortice și plămânul.

Manifestările extravertebrale și extraarticulare nu sunt specifice unei anumite boli, unele dintre ele fiind comune mai multor spondiartrite seronegative, existând deci unele suprapuneri. Astfel, leziunile cutanate din psoriazis sunt uneori greu de diferențiat de cele ale AR. Ulcerațiile bucale și genitale sunt întâlnite în AR, ca și în sindromul Behçet. Afectarea colonică este comună colitei ulcerose, bolii Crohn și sindromului Behçet. Irita este întâlnită în sindromul Behçet, în AR, în spondilita anchilozantă. Afectarea aortică se întâlnește în spondilita anchilozantă, dar și în AR.

– *Frecvența mare a entezopatiilor* constituie o altă caracteristică a spondilartritelor seronegative. Prin enteză se înțelege, din punct de vedere anatomic, inserția pe os a tendoanelor, ligamentelor și capsulei articulare.

Cele mai frecvente entezopatii sunt: entezita calcaneană la nivelul inserției tendonului ahilian și aponevrozei plantare (care reprezintă aproximativ jumătate din totalitatea entezopatiilor, fiind responsabilă de prezența talalgiiilor), entezita tuberozității tibiale anterioare a genunchiului, entezopatia rotuliană, entezopatia trohanteriană, entezopatia oleocraniană, entezopatia scapulo-humerală (umăr și spina omoplatului).

Subiectiv, entezopatia se manifestă prin durere la nivelul inserției tendinoase, spontană, accentuată la mișcări. De asemenea, se poate constata uneori o tumefacție la nivelul inserției și o îngroșare a tendonului de vecinătate.

Examenul radiologic evidențiază atât imagini de periostită erozivă, cât și imagini de periostită proliferativă, exostozantă.

Entezopatiile din spondilartritele seronegative sunt rebele la tratament.

*Agregarea familială* remarcată în spondilartritele seronegative, se consideră a fi datorită, în special factorilor ereditari, fără a putea fi exclusă acțiunea factorilor de mediu.

Rolul predispoziției, în apariția spondilartritelor seronegative a fost fundamentat pe observația că acești bolnavi aparțin predominant anumitor grupe antigenice de histocompatibilitate. Astfel 10-20% din indivizii HLA B27 pozitivi dezvoltă spondilită anchilozantă în prezența unor factori de mediu necunoscuți.

Studiile epidemiologice demonstrează că mai mult de 95% dintre pacienții cu spondilită anchilozantă sunt HLA B27 pozitivi, aproximativ 80% din pacienți cu AR sunt HLA B27 pozitivi și numai 50% din purtătorii de artropatie psoriazică și spondilită enteropatică aparțin grupului de histocompatibilitate HLA B27.

Grupul European pentru studiul spondilartropatiilor a introdus recent noi criterii de clasificare pentru încadrare în grupul spondilartritelor. Acestea sunt:

– Durerea vertebrală inflamatorie *sau*

– Sinovita (asimetrică predominant la membrele inferioare) și unul din următoarele elemente: istoric familial pozitiv, psoriazis, boala inflamatorie intestinală, durere fesieră alternantă, entesopatie (sensibilitate 77%, specificitate 89%). La acestea se adaugă sacroileita (sensibilitate 86%, specificitate 87%).

## SPONDILITA ANCHILOZANTĂ

**Definiție.** Spondilita anchilozantă (SA) este o boală inflamatorie cronică, de obicei evolutivă, care afectează atât scheletul axial, cât și articulațiile periferice. Deoarece afectarea articulațiilor sacroiliace poate fi apreciată ca o regulă, cu rare excepții, boala mai poate fi definită ca o sacroileită simptomatică.

Spondilita anchilozantă face parte din grupul spondilartritelor seronegative, reprezentând prototipul acestora.

**Epidemiologie.** Prevalența SA este diferit apreciată în ultimele două decenii, de când s-a realizat depistarea activă a bolii, sprijinită în mare parte și pe determinarea apartenenței la grupul de histocompatibilitate HLA B27. În timp ce înainte se considera a fi o boală rară, în prezent este cunoscut că are o prevalență comparabilă cu aceea a PR (până la 1%). Distribuția spondilitei anchilozante urmează frecvența în populație a antigenului HLA B27.

Tot prin depistare activă s-a demonstrat că SA nu numai că nu este o boală rară în general, dar nici măcar pentru femei nu este valabilă această afirmație. Astfel, raportul bărbați/femei de ordinul 10/1 din trecut s-a redus mult, ajungând la 2,5/1 (Calin, 1992). Boala este mai rar diagnosticată la femei, pentru că medicii au încă o rețineră în diagnosticarea bolii, considerând-o a fi rară la femei. O altă cauză de diagnosticare insuficientă ar fi faptul că femeile fac forme ușoare de spondilită, precum și afectarea frecventă a articulațiilor periferice, care pretează la confuzia cu PR seronegativă. Vârsta tânără este mai des afectată (între 15 și 30 de ani), cu un maximum în decada a treia; spondilita anchilozantă este foarte rară atât înaintea vârstei de 15 ani, cât și după 50 de ani

## ETIOPATOGENIE

Etiologia SA nu este cunoscută. Numeroase studii au relevat intervenția *Klebsiellei*, a *Plasmidiilor*, precum și a altor materiale genetice extracromozomiale, care provin din bacili enterici gramnegativi. Acești factori de mediu, mai mult sau mai puțin cunoscuți, interferează cu factorul genetic în patogeneza SA.

**Predispoziția genetică** este cunoscută de multă vreme, statisticile demonstrând agravarea familială a bolii: spondilita este de 30 de ori mai frecventă printre rudele bolnavilor, decât în lotul martor. Un argument suplimentar s-a obținut prin demonstrarea unei strânse asocieri între SA și antigenul HLA B27. S-a constatat că bolnavii cu SA aparțin în proporție de 95% grupului de histocompatibilitate HLA B27. Intervenția factorului ereditar a fost demonstrată de studiile care arată că 10-20% din indivizii HLA B27 pozitivi dezvoltă SA, în prezența anumitor factori de mediu. De asemenea se știe că riscul pentru rudele HLA B27 pozitive ale bolnavilor cu SA HLA B27 pozitivi este cuprins între 25-50%. Ag HLA B27 are 8 alele diferite (subtipuri)

denumite B 2701-B 2708. Subtipul B 2705 este subtipul major de B27. El este prezent la 85-90% din persoanele albe B27 pozitive. B 2701 și B 2702 sunt prezente la populațiile caucaziene. B 2703 a fost găsit numai la negrii africani și americani. Cel puțin 5 din aceste subtipuri (B 2701, B 2702, B 2704, B 2705 și B 2707) sunt cunoscute în asociere cu spondilita anchilozantă.

Nu este cunoscută relația între antigenul HLA B27 și SA. S-au emis trei ipoteze (Calin):

1. Antigenul HLA B27 acționează ca receptor pentru agentul infecțios.
2. Antigenul HLA B27 este marker pentru o genă cu rol în răspunsul imun, fapt ce determină susceptibilitatea organismului la factorul declanșant din mediu.

3. Antigenul HLA B27 determină toleranță față de antigenele străine, cu care reacționează încrucișat.

În studiile recente s-a constatat faptul că există o influență notabilă a prezenței antigenului HLA B27 asupra simptomatologiei, evoluției și prognosticului bolii. Astfel, unele manifestări extraarticulare (iridociclita și afectarea aortei) apar în mod particular la bolnavii HLA B27 pozitivi. Pacienții cu sacroileită sunt HLA B27 pozitivi, în vreme ce, cei cu artrite periferice, fără sacroileită, sunt HLA B27 negativi, fapt ce sugerează diferențe patogenice pentru sacroileite și pentru artrite periferice.

Deși **perturbările imunologice** au fost contestate, ca având rol important în patogenia bolii, studiile recente au demonstrat numeroase perturbări imunologice, care ar putea avea un rol patogenic. Numeroase cercetări au urmărit activitatea limfocitelor T citotoxice în prezența *Klebsiellei*, demonstrând perturbarea imunității celulare. S-a sugerat că bacteriile gramnegative, precum *Klebsiella*, posedă antigene care se aseamănă antigenului HLA B27 și dau naștere la anticorpi cross-reactanți care vor lega celulele HLA B27 pozitive, determinând manifestări clinice de spondilită anchilozantă. Din acest punct de vedere SA poate fi considerată ca stadiul final al episoadelor repetate de artrită reactivă la *Klebsiella*. Unele studii sugerează că aceste bacterii furnizează un peptid format din 9 aminoacizi, antigenic, care se leagă de celulele HLA B27. Este posibil ca indivizii HLA B27 pozitivi cu variatele subtipuri HLA B27 să difere în capacitatea lor de a prezenta peptidele la LT, citotoxice autoreactive.

În apariția SA este cunoscută **influența forțelor mecanice a traumelor fizice**. Forțele mecanice, atât cele profesionale, cât și cele sportive, pot determina localizarea entezitei. În cazul bolnavilor, care prin profesiunea lor sunt obligați să mențină ortostatismul prelungit sau să circule mult pe jos, eventual cu greutate în mâini, entezitele se localizează la nivelul calcaneului, antepiciorului sau genunchilor. Dimpotrivă, cei ce folosesc în cursul activității cu precădere membrele superioare, vor prezenta mai ales entezită la nivelul umărului și pumnului. În afară de efectul acțiunii cronice a acestor forțe mecanice, este cunoscut rolul declanșator al traumei fizice la debut, mai ales al afectării periferice.

## MORFOPATOLOGIE

Morfopatologia SA nu este foarte bine cunoscută, deoarece examenele necroptice reflectă numai stadiile tardive ale proceselor patologice. Spre deosebire de ceea ce se întâmplă în PR, în care pe primul plan se găsește *sinovita*, în SA, *mediul principal al modificărilor patogenice îl constituie inserția tendoanelor, ligamentelor și capsulelor pe os (enthesis)*. Entezita este inițial distructivă și apoi osifiantă. Osul pe care se inseră entezele este la început distrus și înlocuit cu țesut conjunctiv lax, care conține infiltrat limfoplasmocitar și are drept corespondent radiologic eroziunea osoasă. Reparația se face prin osificare cicatriceală. Entezita osifiantă se poate localiza în toate nivelele. Biopsia articulației sacroiliace la debutul spondilitei anchilozante evidențiază leziuni comparabile cu cele din entezele inflamate, motiv pentru care, sacroileita este interpretată ca o inflamație a entezelor, foarte numeroase la acest nivel. Entezita osifiantă se poate localiza practic la toate nivelele. Astfel, s-au găsit entezite osifiante la creasta iliacă, marele și micul trohanter, capul femural, condilii femurali, rotulă, tuberozitatea tibială anterioară, apofizele articulare transverse și spinoase etc. *Sindesmofitele* rezultă din osificarea cicatriceală a legăturii dintre fibrele periferice ale inelului fibros al discului intervertebral și fibrele profunde ale ligamentelor vertebrale. Prin același mecanism se explică și sinostoza articulațiilor fibrocartilaginoase, ca simfiza pubiană, articulația manubriosternală, precum și a articulațiilor interapofizare. Tot prin entezită se poate explica și calcaneita bilaterală. Eroziunea juxtadiscală a marginii vertebrale anterioare, face să dispară concavitatea anterioară normală a corpului vertebral, astfel încât vertebra capătă aspectul „pătrat” pe radiografia de profil. La nivelul articulațiilor periferice se poate găsi și inflamația sinovialei. *Sinovita* din SA seamănă cu cea din poliartrita reumatoidă, dar prezintă și unele particularități: absența proliferării vilozelor, atrofia stratului bordant, discreția infiltratului limfoplasmocitar, îngroșarea pereților vasculari, importanța fibrozei.

În spondilita anchilozantă importanța entezitei este cu mult mai mare decât a sinovitei, motiv pentru care boala poate fi interpretată ca o *poliente-zită osifiantă*.

## TABLOU CLINIC

**Debutul.** Boala afectează adolescentul sau adultul tânăr, înaintea vârstei de 40 de ani. *Debutul poate fi de tip central*, manifestându-se prin dureri lombosacrate, *de tip periferic*, prin afectarea articulațiilor periferice, sau *mixt*, având concomitent ambele localizări. Durerile lombosacrate au caracter inflamator, apar în timpul nopții, mai ales în a doua jumătate a nopții, trezind bolnavul din somn. Dimineța, la sculare, durerile sunt prezente și se însoțesc de redoare matinală pronunțată și prelungită de peste o oră. Durerile se ameliorează după mișcări. Durerile lombosacrate pot iradia pe fața posterioară a

coapsei alternând de o parte și de alta, realizând sciatica „în basculă” sau sciatica bilaterală. Durata perioadei dureroase în SA este mare, de obicei peste 3 luni.

Rareori pot fi prezente de la început dureri toracice, mai intense noaptea, cu iradiere pe traiectul nervilor intercostali sau o redoare dureroasă a gâtului, regiunile sacroiliace și dorsolombare ale bolnavului fiind puțin sau deloc dureroase.

O altă formă de debut poate fi *afectarea articulațiilor periferice*, care este întâlnită la aproximativ un sfert din bolnavi (așa-zisa formă „scandinavă” de spondilită); este vorba de o oligoartrită subacută sau cronică, asimetrică, care afectează predominant articulațiile membrelor inferioare (mai des artrita genunchiului, artrita coxofemurală și artrita tibiotarsiană), dar nu reprezintă excepții nici afectarea articulațiilor membrelor superioare. Încă de la debut afectarea entezelor poate sugera diagnosticul. Mai frecventă este descrierea tendinitei achiliane și fasciitei plantare, dar este posibil ca entezitele să fie mai frecvente, putându-se confunda cu afectarea articulațiilor din vecinătate.

Debutul concomitent, central și periferic, este întâlnit la mai mult de un sfert din bolnavi.

*Manifestările extraarticulare* pot constitui începutul unei SA, în special sub forma unei irite.

*Manifestările generale* pot fi prezente de la debut: stare subfebrilă, inapetență, pierdere în greutate, fatigabilitate.

*La examenul obiectiv* se constată modificări minime, întrucât redoarea vertebrală matinală, descrisă de bolnavi, poate lipsi în timpul examenului. Pot fi prezente o discretă redoare a mobilității coloanei vertebrale lombare, mai ales a mișcărilor de flexie laterală și o reducere a expansiunii toracice.

**Perioada de stare.** În perioada de stare durerile și modificările vertebrale au o evoluție ascendentă de la nivelul articulațiilor sacroiliace spre coloana lombară, dorsală și cervicală; foarte rar debutul poate fi la nivel cervical, cu o evoluție descendentă.

În cazul evoluției obișnuite, se pot distinge patru stadii: stadiul sacroiliac, lombar, dorsal și cervical.

*Stadiul sacroiliac* se caracterizează prin dureri fesiere supero-interne: durerile iriază pe sciatic, sunt în basculă sau bilaterale și nu depășesc niciodată spațiul popliteu. Examenul obiectiv revelează o suferință a articulațiilor sacroiliace: durere la îndepărtarea sau la apropierea creștelor iliace, la hiperextensia șoldului, la exercitarea unei presiuni la nivelul lor.

*Stadiul lombar* se manifestă prin dureri lombare sau lombosacrate, uneori cu iradiere sciatică și printr-o redoare progresivă a rahisului lombar. La examenul obiectiv se constată ștergerea lordozei lombare fiziologice (rectitudinea coloanei lombare) și reducerea mobilității acestui segment. Mobilitatea coloanei vertebrale poate fi limitată chiar în lipsa durerilor. De regulă sunt reduse atât mișcărilor de flexie anterioară, cât și cele de flexie laterală. Aceste modificări pot fi cuantificate prin măsurarea distanței degete-sol și testul Schober.

Distanța degete-sol se măsoară sugerând bolnavului să facă flexie ventrală axială a coloanei lombare, cu genunchii în extensie; în cazul subiectului normal, distanța dintre vârful degetelor și sol este zero; dacă flexia anterioară a coloanei vertebrale este limitată, distanța degete-sol crește.

Testul Schober constituie o manevră mai fidelă de apreciere a reducerii mobilității coloanei lombare. Testul constă în fixarea pe linia mediană a unui punct la joncțiunea lombosacrată și un al doilea punct la 10 cm superior de acesta. Apoi se recomandă bolnavului să execute o flexie maximă a coloanei lombare. La individul normal distanța dintre cele două puncte crește cu mai mult de 5 cm; în cazul unor suferințe ale coloanei lombare, distanța rămâne nemodificată sau crește cu mai puțin de 5 cm.

Examenul obiectiv poate evidenția de asemenea o sensibilitate la percucia apofizelor spinoase lombare.

*Stadiul dorsal* devine manifest de obicei după cel lombar; bolnavii acuză dureri dorsale, dureri toracice inferioare sau toracoabdominale și limitarea expansiunii toracelui, în cursul mișcărilor respiratorii ample. În producerea durerilor toracice inspiratorii, un rol important îl joacă afectarea atât a articulațiilor costovertebrale și a celei manubriosternale, cât și a joncțiunilor osteocondrale și a articulațiilor sternoclaviculare. Limitarea expansiunii toracice determină grade variate de dispnee, consecință a disfuncției ventilatorii de tip restrictiv generată de rigiditatea cuștii toracice. Această modificare poate fi cuantificată prin calcularea expansiunii toracice, măsurându-se circumferința toracelui, în dreptul mameloanelor, deasupra și dedesubtul lor (circumferința medie superioară și inferioară), atât în expir cât și în inspir.

În evoluția afectării vertebrale apare cifoza, localizată mai ales în jumătatea superioară a coloanei dorsale.

*Stadiul cervical* este ultimul stadiu în cadrul evoluției ascendente a bolii. Sunt prezente dureri cervicale, redoare și uneori contractură musculară (torticolis). Afectarea coloanei cervicale poate fi apreciată măsurându-se distanța occiput-perete și bărbie-stern. Distanța occiput-perete se măsoară plasând bolnavul cu spatele, regiunea fesieră și călcâiele atingând planul vertical; distanța dintre occiput și perete, crește în cazul redorii în flexia anterioară a coloanei cervicale. Distanța bărbie-stern este în mod normal zero; ea crește în caz de rigiditate a coloanei vertebrale cervicale. Musculatura cervicală, inițial spastică, cu timpul se atrofiază. Durerile pot iradia din regiunea cervicală către extremitatea cefalică sau către membrele superioare.

*Manifestările articulare periferice* pot constitui o modalitate de debut, dar pot apărea și în cursul evoluției bolii, pe care o fac mai invalidantă, mai ales că sunt afectate articulațiile coxofemorale și tibiotarsiene. În cursul perioadelor evolutive pot apărea manifestări generale: astenie, pierdere în greutate, mai rar febră.

**Stadiul avansat.** Spondilita anchilozantă evoluează în pusee, între care există perioade de remisiune, de durată variabilă. În formele medii, coloana vertebrală își pierde complet mobilitatea în aproximativ 20 de ani.

După 10 ani de evoluție, coloana cervicală nu este afectată decât la 50% din bolnavi. La unii bolnavi evoluția este mai lentă, suferința rămânând locali-

zată vreme îndelungată la nivelul articulațiilor sacro-iliace și coloanei lombare; alții, însă au forme rapid evolutive, care duc la rigiditatea întregii coloane vertebrale în 1-2 ani.

În stadiul avansat, în lipsa unui tratament corespunzător, bolnavul are aspectul unei „marionete de lemn“, cu coloana vertebrală rigidă, transformată într-un bloc, cu ștergerea lordozei lombare, cifoză dorsală superioară, proiecție anterioară a coloanei cervicale și cu genunchii și șoldurile flectate.

**Manifestările extrascheletice.** Spondilita anchilozantă poate prezenta determinări oculare, cardiovasculare, pulmonare, neurologice etc.

*Afectarea oculară* este frecventă. Irita întâlnită atât ca primă manifestare, cât și ca manifestare ce apare în cursul evoluției bolii; în general este unilaterală, se vindecă fără sechele, dar poate recidiva la același ochi sau de partea opusă. Irita este întâlnită la 10-20% dintre bolnavi. Apariția iritei și a recidivelor sale nu se corelează cu severitatea afectării vertebrale; ea este mai frecventă la bolnavii cu manifestări articulare periferice și la cei cu infecții uretrale în antecedente. Uveita se dezvoltă la 40% din pacienți și se întâlnește mai ales în spondilitile cu HLA B27 pozitiv. Ea nu este corelată cu severitatea spondilitei și de obicei se autolimitează.

*Afectarea cardiovasculară* întâlnită la 3,5-10% din bolnavi se poate manifesta prin insuficiență aortică, cardiomegalie, crize de angină pectorală, tulburări de conducere. Modificarea histologică majoră este reprezentată de aortita inflamatorie, care determină insuficiența sigmoidelor aortice.

*Afectarea pulmonară* apare în forma severă a SA și se manifestă prin procese infiltrative și fibroase la nivelul lobilor superiori, mimând tuberculoza. Fibroza pulmonară este uneori silențioasă clinic, dar se poate manifesta prin tuse, expectorație și dispnee. Uneori în parenchimul pulmonar pot apărea chisturi, care se suprainfectează cu germeni sau fungi. Ventilația este obișnuit menținută prin mișcările diafragmului, în ciuda rigidității cutiei toracice.

*Amiloidoza*, similară celei întâlnite în PR, poate apărea în cursul evoluției bolii.

*Afectarea renală* este rară. În contrast cu pacienții cu PR la cei cu SA funcția glomerulară renală este aparent nemodificată, deși anatomopatologic se pot găsi uneori modificări.

*Manifestările neurologice* constau în apariția sindromului de coadă de cal, caracterizat prin incontinență urinară, impotență sexuală, hipoestezie perineală, abolirea reflexelor achiliene.

## INVESTIGAȚII DE LABORATOR

**Examenul radiologic.** Examenul radiologic al bazinului și coloanei vertebrale, efectuat în cazul suspiciunii de SA, reprezintă un mijloc extrem de util pentru diagnosticul precoce. Radiografia bazinului pentru articulațiile sacroiliace și radiografia joncțiunii dorso-lombare pot evidenția modificări caracteristice încă din primele stadii ale bolii. De asemenea, modificări caracteristice pot apărea și la nivelul articulației pubiene și manubriosternale.



Alte modificări, descrise clasic (coloana „de bambus”) sunt semne de boală avansată.

**Radiografia de bazin** pentru articulațiile sacroiliace evidențiază sacroileita bilaterală, semn radiologic de SA. În evoluția artritei sacroiliace, din punct de vedere radiologic se pot identifica 3 stadii:

– *stadiul I*: datorită resorbției osoase subcondrale a ambelor versante osoase (iliac și sacrat), contururile osoase apar șterse, iar spațiul articular pare lărgit (așa-zisa pseudolărgire a spațiului articular); lărgirea poate fi regulată sau neregulată, uneori moniliformă;

– *stadiul II*: prin osteoscleroză periarticulară apare o osteocondensare, o creștere a opacității osoase, pe ambele versante iliac și sacrat; osteoscleroza face mai vizibile eroziunile radiotransparente preexistente. Interliniul articular este diminuat și versantele osoase par zimțate (aspect „marginea de timbru poștal” semnul de Sèze);

– *stadiul III*: datorită numeroaselor punți osoase, care se formează între cele 2 versante, interliniul sacroiliac dispare, constituindu-se o anchiloză osoasă. Interpretarea sacroileitei radiologice în stadiile precoce este dificilă mai ales la adolescenți. Deși rară, există totuși SA fără sacroileită.

**Radiografia coloanei vertebrale.** Radiografia de față și profil a joncțiunii dorsolombare evidențiază *osificări subligamentare* mai frecvente la nivelul vertebrelor D 11, D 12, L 1 și L 2 („osteofitul debutant”). Pe radiografia de față, aceste osificări apar sub forma unor mici spiculi, care coboară vertical de la un corp vertebral la altul. Osificarea incompletă dă imagini de „stalactite” și „stalagmite”, iar osificarea subligamentară completă (calcificarea porțiunii periferice a inelului fibros al discului intervertebral) realizează *aspectul de sindesmofite*, adevărate punți între două corpuri vertebrale vecine. Sindesmofitele din spondilita anchilozantă se deosebesc de osteofitele din spondiloză prin finețea lor, prin dezvoltarea lor verticală, longitudinală, prin continuitatea perfectă de la un capăt la altul al spațiului intervertebral; osteofitele se caracterizează prin aspectul lor grosolan, prin dezvoltarea lor transversală și prin faptul că, deși merg unul către altul (plecând de la nivelul a două corpuri vertebrale vecine), în general nu fuzionează.

*Rectitudinea coloanei lombare*, evidențiată pe radiografia de profil, poate fi remarcată în perioada inițială a SA. Semnul Romanus este un semn radiologic relativ precoce; el constă în aspectul pătrat al vertebrei, la radiografia de profil (aspect produs de eroziunea unghiurilor vertebrale anterioare superioare și inferioare) cu lipsa concavității obișnuite a conturului vertebral anterior.

În studiile evaluate ale SA modificările radiologice sunt mai importante, dar utilitatea lor este mai mică pentru diagnostic, acesta putând fi formulat chiar numai pe baza examenului clinic.

*Generalizarea sindesmofitelor*, cu formarea de punți la nivelul unui număr important de discuri intervertebrale, realizează clasicul aspect de *coloană în „trestie de bambus”*. *Hipertransparența corpurilor vertebrale* traduce procesul de osteoporoză, care poate fi uneori accentuată chiar de la început, dar care de obicei se intensifică pe măsura trecerii anilor.

Afectarea articulațiilor interapofizare se traduce prin pensarea interliniului articular.

Calcificarea ligamentului interspinos mărește rigiditatea coloanei vertebrale. Distrugerea unui disc intervertebral și a platourilor vertebrale adiacente (un veritabil proces de spondilodiscită) poate complica evoluția unei spondilite, determinând *angulații importante ale coloanei vertebrale* și favorizând apariția fracturilor, chiar după traumatisme minime.

*Leziunile erozive și proliferările osoase* de tip osteofitic pot interesa calcaneul, ramurile pelvine, creasta iliacă, marele trohanter, zonele afectate prezentând neregularități ale suprafețelor osoase. *Coxita* din spondilita anchilozantă se caracterizează prin pensarea interliniului articular, prin demineralizarea osoasă difuză a marginilor articulare și prin neregularități ale contururilor osoase; ea poate evolua către anchiloză osoasă. Modificări similare sacroileitei pot fi văzute la *nivelul simfizei pubiene și articulației manubriosternale*.

**Scintigrafia osteoarticulară.** Scintigrafia osteoarticulară (efectuată cu stronțiu sau cu tehneciu) evidențiază afectarea articulațiilor sacroiliace (printr-o hipercaptare a radiotrasorului) înaintea apariției modificărilor radiologice. Focarul de hiperfixație din faza distructivă dispare în faza de vindecare locală, pentru ca să reapară cu ocazia unui nou puseu de inflamație. Astfel, aspectul scintigrafic poate reprezenta un criteriu de evoluție a bolii. În privința interpretării aspectului scintigrafic nu sunt dificultăți în cazul atingerii unilaterale, dar reale probleme pune afectarea bilaterală a articulațiilor sacroiliace, care de altfel este și mai frecventă. Interpretarea dificilă derivă din faptul că în mod normal se poate găsi o hipercaptare la nivelul articulațiilor, mai ales la tineri. Aspectul scintigrafic va fi mai ușor interpretat în contextul unei scintigrame a corpului în întregime, care evidențiază și alte focare de hiperfixare la nivelul entezelor.

Extrem de utilă pentru diagnosticul precoce al entezitei este **tomodensitometria**; cu ajutorul acestei metode a fost demonstrat că osificarea capsulo-ligamentară precedă sinostoza articulațiilor sacroiliace și interapofizare.

**Investigații biologice.** Examenul hematologic evidențiază o moderată anemie normocromă, normocitară și un număr de leucocite normal sau moderat crescut. VSH este accelerată, la 30-50 mm/oră în timpul puseelor evolutive și tinde să revină către normal în perioadele de remisiune. Valorile VSH se corelează totdeauna cu activitatea bolii și la 20% din bolnavii cu forme blânde de spondilită, VSH poate fi normală. Celelalte teste de inflamație pot fi la rândul lor modificate: electroforeza proteinelor serice evidențiază o hiperalfa-2-globulinemie (alături de hipergammaglobulinemie); proteina C reactivă este prezentă, fibrinogenul este crescut.

Creșterea concentrației de imunoglobulină A (IgA) și prezența complexelor imune sugerează dezordinile imunologice.

Testele de depistare a factorului reumatoid (testul Waaler-Rose și testul fixării latexului) sunt negative; mica proporție de teste pozitive (4%) este similară cu cea întâlnită la subiecții sănătoși.

Fosfataza alcalină serică este crescută în ser la 50% din bolnavi, probabil ca urmare a interesării țesutului osos în diversele procese patologice.

Creatinfosfokinaza serică este crescută, din motive până în prezent neprecizate.

*Antigenul HLA B27* este prezent la 90-95% din bolnavii cu SA. Antigenul HLA B27 are valoare deosebită în diagnosticul precoce, în formele fruste sau atipice, cu simptomatologie discretă sau chiar absentă. Evident nu toți subiecții care aparțin grupului de histocompatibilitate HLA B27 au spondilită, ci numai 20%. Căutarea antigenului HLA B27 este inutilă când diagnosticul clinico-radiologic al SA este evident. Deci determinarea antigenului HLA B27 nu poate și nici nu trebuie să fie utilizată de rutină, datorită limitelor sale: preț de cost foarte ridicat, faptul că este prezent și la persoane sănătoase în procent de 10% din populație și este absent la o parte din bolnavii cu spondilită anchilozantă în procent de 5-10%. Astfel, la pacienții cu antigen HLA B27 pozitiv, dacă examenul radiologic nu ne evidențiază sacroileita, nu se poate diagnostica spondilita anchilozantă.

Examenul lichidului sinovial și biopsia sinovială nu au nimic specific.

## FORME CLINICE

**Spondilita anchilozantă la femei.** În ultimele decenii, prin depistare activă s-a demonstrat că SA nu este rară la femei. Studiile epidemiologice recente, în cadrul cărora este mai bine diagnosticată SA la femei, evidențiază că raportul bărbați/femei, de ordinul 10/1 din trecut, nu mai corespunde realității, el ajungând la 2,5/1, după unii autori. Lucrări recente duc la concluzia că SA nu este foarte rară la femei, dar este mai rar diagnosticată, din cauza formelor ușoare, uneori asimptomatice sau atipice și din cauza faptului că diagnosticul este rareori evocat. Caracteristică pentru SA la femei ar fi: afectarea mai frecventă a articulațiilor periferice, atât la debut cât și în evoluție; progresiunea bolii mai lentă și afectarea vertebrală mai puțin severă; interesarea relativ comună a coloanei cervicale și a simfiziei pubiene.

## DIAGNOSTIC

Diagnosticul de spondilită anchilozantă în fazele inițiale ale bolii depinde de elementele de istoric ale bolii, precum și de un examen fizic foarte atent. De o mare importanță pentru diagnostic sunt: 1. prezența durerii lombare de tip inflamator și a redorii coloanei; 2. un istoric familial pozitiv pentru spondilita anchilozantă. Ulterior se folosesc și alte date clinice și paraclinice.

**Diagnosticul pozitiv.** Pentru codificarea diagnosticului de SA au fost elaborate de-a lungul timpului mai multe criterii (Roma 1961, New York, 1966). În prezent, pentru diagnosticul SA se folosesc criteriile New York, modificate.

### a) Criterii clinice:

1. Durere lombosacrată și redoare cu o durată de peste 3 luni, ameliorată de exercițiu și neșurată de repaus.

2. Limitarea mișcării coloanei lombare în planul sagital și frontal.
3. Limitarea expansiunii toracice (corectată în funcție de vârstă și sex).

b) *Criterii radiologice*

1. Sacroileită bilaterală, chiar și în stadiu precoce.
2. Sacroileită unilaterală numai în stadiu avansat.

Spondilita anchilozantă se diagnostichează pe oricare criteriu clinic, asociat cu sacroileită. De excepție, se poate diagnostica SA fără sacroileită. Există, de asemenea, sacroileita asimptomatică care nu poate fi evidențiată decât dacă este corect explorată.

**Diagnosticul diferențial.** Diagnosticul diferențial al spondilitei anchilozante se face cu afecțiunile care se manifestă prin dureri vertebrale, dar și cu cele ce se însoțesc de artrite periferice.

*Spondiloza* se poate elimina cu ușurință, deoarece se întâlnește de obicei la persoane vârstnice (după decada a cincea); VSH este normală; lipsesc: febra, anemia și simptomele generale; modificările radiologice sunt total diferite: articulațiile sacroiliace sunt normale; osteofitele sunt exostoze, prelungesc marginile corpurilor vertebrale și se extind orizontal, formând proeminențe „în cioc de papagal”.

*Hiperostoza anchilozantă senilă* (boala Forestier, Rotes-Querol) se caracterizează prin prezența a numeroase punți osteofitice, ce realizează un aspect asemănător „coloanei de bambus” din SA; pe lângă aspectul mai grosolan al exostozelor din această boală, sunt de semnalat câteva elemente de diferențiere: articulațiile sacroiliace au aspect radiologic normal, articulațiile interapofizare și costovertebrale nu sunt interesate; VSH este normală; boala apare la indivizi de peste 50-60 de ani.

*Boala Scheuermann* (osteochondrita juvenilă, cifoza adolescentului) se caracterizează prin afectarea numai a coloanei dorsale, iar aspectul radiologic este caracteristic: corpii vertebrali sunt turtiți anterior, discul intervertebral este micșorat, iar platourile vertebrale sunt neregulate, prin existența nodulilor Schmorl (hernii intraspungioase). Articulațiile sacroiliace sunt normale.

*Ileita condensată* este o afecțiune caracterizată prin osteoscleroza osului iliac, în vecinătatea treimii inferioare a articulațiilor sacroiliace; procesul poate fi bilateral, dar nu interesează și versantul sacrat al articulației.

*Sciatica vertebrală* determinată de hernia de disc, intră frecvent în discuția diagnosticului diferențial al SA. În favoarea sciaticii vertebrale pledează: absența antecedentelor eredocolaterale de SA; caracterul mecanic al durerii, debutul brusc declanșat de efort sau de mișcări bruște, efectul agravant al exercițiului și efectul favorabil al repausului asupra durerii; redoarea matinală minoră, de scurtă durată sau chiar absentă; durata perioadei dureroase este scurtă; elongația sciaticului este dureroasă, sciatica este întotdeauna unilaterală și iradiază până la extremitatea membrului inferior, reflexele osteotendinoase pot fi modificate, examenul obiectiv al coloanei vertebrale evidențiază frecvent o scolioză; sunt limitate exclusiv mișcările în plan sagital.

*Spondilodiscita* atât cea de etiologie tuberculoasă (morb Pott) cât și cea determinată de germeni banali necesită diferențierea de SA; se caracterizează

prin durere localizată la un anumit segment al coloanei vertebrale, iar radiografia în dinamică evidențiază modificări importante la scurt interval.

*Neoplasmele coloanei vertebrale* (primitive și secundare) determină modificări radiologice caracteristice.

*Poliartrita reumatoidă seronegativă* se poate confunda, mai ales, cu forma periferică sau mixtă a SA. În poliartrita reumatoidă, artrita este simetrică și interesează atât articulațiile mici, cât și cele mari ale membrelor superioare și inferioare; afectarea articulațiilor sacroiliace este excepțională, iar în cazul determinărilor vertebrale poate fi prins numai segmentul cervical; nodulii reumatoizi sunt frecvenți; de asemenea, afectarea ochilor și plămânilor este diferită în cele două boli.

## EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII

Evoluția SA este ondulantă, cu pusee de activitate, alternate cu perioade de remisiune.

Evoluția, progresivă în lipsa tratamentului, determină modificări vertebrale importante, însoțite de instalarea unei rigidități complete în 10-20 ani, uneori într-o perioadă mai lungă de timp (formele benigne), alteori mult mai repede (formele rapid evolutive, numite și maligne care reprezintă 5% din totalitatea bolnavilor).

În cursul evoluției pot apărea câteva complicații redutabile: amiloidoză renală, insuficiență cardiacă și/sau tulburări de conducere, infecții respiratorii, insuficiență respiratorie prin disfuncție ventilatorie restrictivă.

Evoluția poate fi frânată printr-un tratament adecvat, perseverent.

## TRATAMENT

Deși până în prezent nu există un tratament specific al SA, măsurile care se adoptă urmăresc să amelioreze simptomele bolii și să prevină complicațiile invalidante. Acest deziderat se poate realiza în condițiile unui diagnostic precoce, urmat de un tratament corespunzător, cât mai aproape de debut.

*Obiectivele tratamentului* sunt: a) ușurarea durerii; b) diminuarea inflamației; c) prevenirea complicațiilor invalidante și menținerea posturii și funcției normale a diferitelor articulații.

Principiile de tratament în spondilita anchilozantă:

- a) Tratamentul nu vindecă
- b) Diagnosticul precoce este foarte important
- c) Educarea pacientului pentru a crește complianța
- d) Folosirea corectă a medicației antireumatice, în principal antiinflamatoare nesteroidiene
- e) Continuitatea îngrijirii
- f) Exercițiile fizice zilnice sunt foarte importante
- g) Somnul pe plan dur

- h) Sporturi potrivite
- i) Evitarea fumatului
- j) Evitarea traumatismelor (osteoporoza vertebrală)
- k) Psihoterapie de grup.

Schemele de tratament vor fi adaptate formei clinice, gradului de activitate al procesului inflamator, întinderii afectării vertebrale, afectării centurilor sau articulațiilor periferice.

**Tratamentul igienico-dietetic.** Activitatea fizică este permisă în funcție de forma clinică și de stadiul bolii, în măsura în care nu apar dureri vertebrale. Durata repausului este și ea variabilă. În formele ușoare sau moderate de boală se recomandă bolnavilor să păstreze repaus la pat 9-10 ore noaptea și câteva ore în timpul zilei.

În formele severe de boală, se recomandă repaus la pat prelungit (și în timpul zilei). Bolnavii se vor odihni pe paturi plane, tari, fără arcuri și nu vor folosi perne (pentru a evita fixarea coloanei vertebrale în poziția flectată).

Dieta trebuie să fie hipercalorică, cu vitamine din abundență; ea va fi hiposodată în cazul bolnavilor care fac tratament cu antiinflamatoare.

**Tratamentul medicamentos.** Medicamentele antiinflamatoare diminuează inflamația și durerea și permit bolnavilor să efectueze programul de kinetoterapie.

*Indometacina* reprezintă un medicament de primă alegere în tratamentul SA. Doza de atac este obișnuit de 75 mg/zi, dar poate crește până la maximum 150 mg/zi. Ulcerul gastro-duodenal reprezintă una din contraindicațiile tratamentului. Se folosește adesea un supozitor de indometacin de 50 mg, administrat seara la culcare, pentru preîntâmpinarea durerilor nocturne și pentru diminuarea redorii matinale.

*Fenilbutazona* constituie medicamentul de elecție în tratamentul SA. Ea are atât efect analgezic puternic, cât și o activitate antiinflamatoare remarcabilă. Răspunsul la tratament este atât de prompt și de puternic încât poate reprezenta o probă terapeutică: în lipsa unui răspuns favorabil, se impune revizuirea diagnosticului. Se folosește doza de atac de 300-400 mg pe zi timp de maximum 10 zile, apoi se continuă cu doza de întreținere de 100-200 mg/zi. Tratamentul trebuie făcut cu foarte mare grijă, din cauza reacțiilor adverse (în unele țări tratamentul se face numai în perioada internării în spital). Dintre efectele adverse, cele mai de temut sunt agranulocitoza și anemia aplastică.

În afara fenilbutazonei se pot folosi alți derivați de fenilbutazonă: Percluse (Clofezonă), Tanderil (Oxifenbutazonă) sau Tomanol.

Tomanolul conține, pe lângă fenilbutazonă, izopirină, substanță care reduce efectele toxice ale fenilbutazonei. Tomanolul se prezintă sub formă de drajeuri, supozitoare și fiole (o fiolă conține 400 mg izopirină și 240 mg fenilbutazonă). Doza de atac este de 1 fiolă pe zi, timp de o săptămână și, apoi, intramuscular o fiolă la 2 zile, la 3 zile, până la 1 fiolă pe săptămână, ca tratament de întreținere. Totuși, tratamentul de preferat este indometacinul. Dacă acesta nu este tolerat poate fi înlocuit cu orice alt antiinflamator (diclofenac).

flurbiprofen, piroxicam, ibuprofen, ketoprofen etc.), dar efectele terapeutice ale acestor antiinflamatoare sunt ceva mai slabe.

În ultimii ani s-a folosit cu bune rezultate *sulfasalazina* 2-3 g/zi, cură prelungită în funcție de răspunsul la tratament. Rațiunea pentru administrarea sulfasalazinei în SA este reprezentată de asocierea între boala inflamatorie intestinală și spondilartrite ca și descrierea leziunilor inflamatorii în intestinul pacienților cu spondilartrite. Medicația influențează durata redorii matinale, severitatea ei și concentrațiile serice de IgA. De asemenea, sulfasalazina reduce numărul recurențelor de uveită acută.

**Röntgenterapia.** Aplicarea locală a röntgenterapiei la nivelul articulațiilor sacroiliace, coxofemorale și a segmentelor vertebrale afectate, are un net efect favorabil, pe durere și redoare. Mult folosită în deceniile anterioare, indicațiile în ultimii ani s-au restrâns, în special datorită reacțiilor secundare la radierii. În prezent radioterapia este rezervată numai bolnavilor cu forme evolutive de boală (eventual și cu coxită), care prezintă contraindicații sau lipsă de răspuns la indometacin, fenilbutazonă sau la alte antiinflamatoare nesteroidiene. Se folosește doza maximă pe cură de 600-700 r. repartizate în mai multe ședințe, aplicarea făcându-se la nivelul segmentelor celor mai afectate.

**Tratamentul kinetoterapic și balneofizical.** Pentru prevenirea anchi-lozei în poziții nefuncționale, bolnavii vor fi educați să păstreze atât ziua cât și noaptea o poziție corespunzătoare pentru realizarea acestui deziderat. De asemenea, are largă indicație kinetoterapia, cu scopul de a crește tonusul mușchilor extensori, mai mult decât cel al flexorilor, pentru a contracara potențialele diformități articulare. Pe lângă exercițiile de extensie, hidroterapia are o largă utilizare. Înotul are o indicație specială în tratamentul spondilitei. În perioadele în care boala este stabilizată (în absența sindromului inflamator) sunt recomandate curele termale în stațiunile cu profil reumatologic, asociate cu fizioterapie.

În timpul verii se pot efectua cure heliomarine.

**Tratamentul ortopedico-chirurgical.** În cazul bolnavilor care prezintă tendință la deformări, se impun unele măsuri ortopedice printre care redresare progresivă prin repaus și prin gipsuri corijate treptat.

La pacienții care au ajuns la deformări ireversibile, se pune problema unor intervenții chirurgicale corectoare. La cei cu coxită invalidantă se poate realiza proteză totală de șold, cu rezultate imediate excelente, dar cu rezultate tardive mai puțin bune (la 50% din bolnavi, după câțiva ani, se produc modificări periprotetice care reproduc anchiloza coxofemurală).

Tratamentul iritei se face cu hormoni corticoizi pe cale generală, asociat cu tratament local.

Tratamentul complex al SA impune realizarea unei colaborări multidisciplinare, între reumatolog, balneolog, fizioterapeut, ortoped și eventual oftalmolog, pentru obținerea unor rezultate optime.

## ARTRITELE REACTIVE, SINDROMUL REITER-FIESSINGER-LEROY

**Definiție.** Artritele reactive (AR) sunt artrite sterile, care apar în urma unei infecții localizate extraarticulare, la persoane cu predispoziție genetică.

Artritele reactive sunt cunoscute și sub denumirea de artrite reacționale sau reumatism infecțios. Conceptul AR, alături de cel al spondilartritelor seronegative și de cel al artropatiilor asociate cu HLA B27, au contribuit la progresele înregistrate în mai buna cunoaștere a reumatismelor inflamatoare cronice seronegative.

Sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy este o formă particulară de artrită reactivă și reprezintă o treime din totalitatea acestora.

**Epidemiologie.** Frecvența reală a acestor artrite nu este cunoscută, dar este sigur că ele sunt mai frecvente decât sunt diagnosticate. Artritele reactive apar mai frecvent la tineri, între 18 și 40 de ani, dar practic pot apărea la orice vârstă. La tinerii militari este cea mai frecventă artropatie inflamatoare. La bărbații sub 50 de ani incidența este egală cu a poliartritei reumatoidale. Artrita postdizenterică cât și cea posturetritică apare la 1-3% dintre cei cu asemenea afecțiuni. S-a observat o predominanță la sexul masculin care în trecut realiza un raport de 25/1 între bărbați și femei. În studiile recente, ca urmare a diagnosticării mai frecvente a artritelor reactive la femei, raportul a ajuns la 6/1 sau 5/1. Studiile epidemiologice evidențiază prezența antigenului HLA B27 la 60-80% dintre bolnavi. Agregarea familială remarcată și la AR ca și în cazul SA, poate fi explicată atât prin factorul genetic, dar și prin intervenția factorilor de mediu.

## ETIOLOGIE. PATOGENEZA

**Etiologie.** În apariția artritelor reactive este cunoscut rolul agenților infecțioși și al terenului. Agenții infecțioși determină inițial o infecție enterală (tabelul IV) sau urogenitală (tabelul V), tabloul clinic de artrită declanșându-se după o perioadă de latență variabilă, de la câteva zile la câteva săptămâni.

Artritele reactive sunt declanșate de agenți infecțioși la indivizi susceptibili genetic. Predispoziția genetică este evidentă, majoritatea AR apar la persoane care aparțin grupului de histocompatibilitate HLA B27, în proporție de 60-80%. Această predispoziție este confirmată și de terenul familial; în familiile bolnavilor cu AR se remarcă prezența unor cazuri de SA, de iridociclita acută sau de altă afecțiune legată de gruparea antigenică HLA B27.

**Patogeneza.** Doi factori sunt cheie în patogeneza AR: agenții infecțioși și antigenul HLA B27.

**Rolul bacteriilor.** Speciile bacteriene care induc AR sunt ilustrate în tabelele IV și V. Ele au o caracteristică comună în capacitatea de a invada și de a supraviețui în interiorul celulelor umane. La pacienții cu AR, aceste bacterii sau fragmentele lor subcelulare persistă în organismul gazdei timp îndelungat și pot fi detectate în celulele lichidului sinovial, biopsia sinovială și monocitele din circulație.



TABELUL IV

## Tipuri de infecții asociate cu AR

## Infecții digestive

1. *Shigella*
  - *Flexneri* - cel mai frecvent
  - *Sonnei*, *Boydii*, *Dysenteriae* - rar
2. *Salmonella*
  - *Typhimurium* (la 60%) din cazuri
  - *Paratyphi*, *Enteritidis*
3. *Yersinia*
  - *Enterocolitica* - frecvent
  - *Pseudotuberculosis*
4. *Campylobacter*
  - *Jejuni*
  - *Fetus*
5. *Clostridium*
  - *Difficile*

TABELUL V

## Infecții genitale

1. *Chlamydia*
  - *Trachomatis*
  - *Psittaci*
2. *Ureaplasma*
  - *Urealyticum*
3. *Neisseria*
  - *Urealyticum*
4. *Streptococcus pyogenes*

RNA ribozomal și AND-ul Chlamidiei au fost detectate în biopsia sinovială a pacienților cu artrita indusă de Chlamydia. Date similare nu au fost obținute la pacienții cu artrite induse de Yersinia.

Dovezi indirecte sugerează că bacteriile inductoare de AR persistă mult timp în organism deoarece anticorpii antibacterieni în serul pacienților cu artrită sunt prezenți pentru perioade mai lungi la pacienții cu artrită, față de cei care fac infecția fără artrită.

**Rolul B27.** Deși este acceptat faptul că mai mult decât o genă predispozează la AR de departe gena HLA B27 este cea mai importantă. Importanța HLA B27 este dovedită pe un model experimental animal. Șoarecii transgenici cu gena umană de  $\beta 2$ -microglobulină și un număr mare de copii ale genei HLA B27 fac artrită și manifestări articulare de AR. Sunt observate de asemenea la aceștia inflamația intestinului ca și modificări unghiale de tip psoriazic.

HLA B27 este un element cheie în dezvoltarea AR. Cu toate acestea el nu este strict obligator și nu este nici unicul factor necesar pentru dezvoltarea bolii, fapt demonstrat în epidemiile cu bacterii cauzatoare de artrite; în aceste situații artritele se dezvoltă într-un procent mic de indivizi B27 infectați și de asemenea există artrite reactive care se dezvoltă la indivizi fără HLA B27.

În ultimii ani, cercetările au fost orientate pe demonstrarea modului în care B27 predispune la artrite. Când vom înțelege acest mecanism vom afla și de ce indivizii B27 negative fac AR.

*Interrelația bacterie-HLA B27.* Înainte de a se cunoaște fiziologia HLA B27 în detaliu, s-a considerat că artrita ar fi indusă de o reactivitate serologică, încrucișată între epitopii HLA B27 și ai macromoleculelor bacteriene. (Au fost identificate macromolecule bacteriene care reacționează încrucișat cu B27).

După demonstrarea anticorpilor cross-reactivi s-au făcut progrese importante în definirea structurii cristaline a HLA B27. HLA B27 este compus dintr-un lanț greu  $\alpha$  care poartă secvențele specifice HLA B27 și un lanț ușor,  $\beta$ m. Lanțul greu prezintă 3 domenii:  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\alpha$ 3. Domeniile  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 au o structură variabilă în timp ce domeniul  $\alpha$ 3 și  $\beta$ 2 reprezintă regiunea constantă a moleculei HLA cls I. Moleculele HLA cls. I (B27) au capacitatea de a lega peptide antigenice cu structură de aprox. 9 aminoacizi. Marea majoritate a peptidelor antigenice bacteriene legate de molecula B27 sunt obținute în interiorul celulei prezentatoare de antigen în urma digestiei enzimatică a bacteriilor. Aminoacizii regiunii polimorfice a domeniilor  $\alpha$ 1 și  $\alpha$ 2 sunt responsabili de capacitatea diferitelor molecule HLA de cls. I de a lega variate peptide antigenice. Aceste peptide leagă molecula HLA de cls. I în reticulul endoplasmatic și apoi acest complex este transportat la suprafața celulei. Apoi peptidele antigenice cuplate la molecula HLA B27 vin în contact cu receptorii LT (TCR) ai LT CD8+ citotoxici. Unele din clonele de LT CD4+ sunt specifice pentru bacteriile cauzatoare de artrite și sunt reprezentate de LTh 1 care produc cantități mari de interferon. Este cunoscut faptul că celulele Th 1 intervin în apărarea împotriva bacteriilor intracelulare ca și în inducerea bolilor autoimune. Este neclar cum și dacă clonele Th 1 depind de HLA B27.

## TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale AR sunt precedate de un episod infecțios cu localizare digestivă sau genitală, cu un interval de latență de 1-4 săptămâni. În momentul debutului bolnavul prezintă semne generale: febră, astenie, pierdere în greutate. Manifestările clinice asociază artrita, entezopatiile, manifestările cutaneomucoase, manifestările oculare și afectarea cardiacă.

*Articulațiile:* redoarea articulară, mialgia, durerea lombară sunt simptomele inițiale. Durerea lombară iriază în fese și coapse și se înrăutățește în repaus. Genunchii, gleznele și picioarele sunt cel mai frecvent afectate asimetric. În mod caracteristic sunt afectate numai câteva articulații (oligoartrită). Genunchiul, cel mai frecvent afectat, poate prezenta tumefacție marcată cu lichid sinovial de tip inflamator.

Caracteristic pentru AR este entesopatia, principala țintă a inflamației. La degete entesopatia conferă aspectul de „deget în cârnat” (tumefacție uniformă a degetului). Prezența unui „deget în cârnat” este de mare valoare

diagnostică întrucât numai AR și artrita psoriazică produc acest tip de modificare. Entesita poate fi prezentă la locul de inserție a tendonului lui Ahile și a fasciei plantare la nivelul calcaneului. În evoluție, locul inflamației este luat de osificare la nivelul inserției tendonului pe os.

Coloana vertebrală este afectată la pacienții cu boală severă cronică sau recurentă. Pacienții prezintă redoare și mobilitate redusă la nivelul coloanei vertebrale. Sacroileita se dezvoltă la aproximativ 20-30% din pacienți și este în relație cu prezența HLA B27.

*Tractul urogenital.* Uretrita poate fi elementul trigger al AR sau poate fi o manifestare clinică asociată în AR postdizenterică; uretrita sterilă apare prin mecanisme imune.

Bărbații prezintă polakiurie și disurie. Examenul penisului evidențiază edem și eritem la nivelul meatului urinar, unde se poate exprima o secreție clară, mucoasă. Piuria este cel mai bine evidențiată în prima urină matinală. Prostatita și cistita hemoragică pot fi de asemenea prezente. La femei s-au raportat pe lângă salpingite reactive, vulvovaginite și piurie aseptică.

*Manifestările cutaneomucoase* pot fi de mai multe tipuri:

Balanita circinată constă din ulcerații mici, nedureroase la nivelul glandului penian și meatului uretral. La pacienții necircumciși, leziunile sunt umede și asimptomatice, pe când la cei circumciși leziunile se acoperă de cruste care se descuamează producând durere.

Keratoderma blenoragică este o leziune cutanată hiperkeratozică care debutează cu vezicule clare pe o bază eritematoasă și evoluează spre macule, papule și noduli. Leziunile apar frecvent la nivelul plantelor, palmelor, scrotului, penisului, trunchiului și scalpului și sunt uneori greu de diferențiat de psoriazisul pustular.

Unghiile devin îngroșate, sunt ridicate de pe patul unghial prin acumulare de material hiperkeratozic.

Se pot întâlni ulcerațiile orale superficiale, nedureroase, tranzitorii.

Eritemul nodos este caracteristic numai pentru AR indusă de Yersinia.

*Manifestări oculare.* Conjunctivita este cea mai frecventă manifestare oculară. Se prezintă cu hiperemie conjunctivală, lăcrimare, fotofobie, edem al pleoapelor. Secreția purulentă oculară este tipic sterilă. Se rezolvă într-o săptămână, dar poate persista și 7 luni.

Uveita apare frecvent la persoanele cu HLA B27 prezent, atacul inițial este totdeauna acut, unilateral și afectează camera anterioară a ochiului (irita). Se manifestă prin durere, roșeață locală, lăcrimare, reducere a vederii. În evoluție se poate complica cu sinechii posterioare și hipopion.

*Manifestări gastrointestinale.* Diareea reprezintă evenimentul precipitant al AR enterice; ea poate fi într-o formă ușoară, dar uneori se poate prelungi.

La majoritatea pacienților cu spondilartrite s-au identificat leziuni inflamatorii intestinale, de unde și eficiența sulfasalazinei în aceste suferințe.

*Manifestări cardiace* sunt rare și ele apar la pacienții cu AR severe cu lungi perioade de evoluție. Cele mai obișnuite sunt blocul AV gradul I și insuficiența aortică.

S-au mai descris de asemenea în artritele reactive: amiloidoza renală (în formele cronice), neuropatii periferice, hemiplegii tranzitorii.

O formă clinică particulară este reprezentată de **sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy**. Sindromul clinic este caracterizat uneori printr-o triadă, alteori printr-o tetradă simptomatică, dar sunt situații când pot fi prezente numai două din cele trei manifestări clasice (sindrom RFL incomplet). Triada simptomatică clasică este: conjunctivita, uretrita și poliartrita. La realizarea tetraadei contribuie ulcerările bucale sau balanita.

### EXPLORĂRI PARACLINICE

**Testele de inflamație acută** (VSH, fibrinogen, proteina C reactivă) sunt pozitive.

**Explorările microbiologice** sunt de mare utilitate în evidențierea agentului infecțios declanșant. Datorită faptului că artritele reactive sunt aseptice, agenții cauzali nu pot fi puși în evidență în articulațiile inflamate. Demonstrarea agentului infecțios se poate face prin identificarea germenului în scaun sau în secreția uretrală și/sau evidențierea unor titruri mari de anticorpi față de germenii incriminați. Tehnicile de evidențiere a anticorpilor variază în funcție de germenele incriminat și sunt de aglutinare, de fixare a complementului sau prin imunofluorescență. Nivelul anticorpilor este net superior în artritele reactive, în comparație cu pacienții cu uretrită sau cu manifestări intestinale, fără artrite.

**Determinarea antigenului HLA B27** nu este necesară pentru diagnosticarea cazurilor tipice. În cazurile atipice determinarea lui este utilă: antigenul HLA B27 pozitiv crește probabilitatea diagnosticului, în timp ce absența lui scade această probabilitate. Antigenul HLA B27 este util și pentru aprecierea prognosticului, știut fiind faptul că bolnavii cu antigen B27 prezent au o evoluție spre cronicizare, cu spondilită și manifestări oculare de tip uveită.

**Lichidul sinovial**, obligator steril, este de tip inflamator, nespecific, cu leucocite frecvente în sediment, cu predominanța neutrofilelor.

**Examenul radiologic** evidențiază, la nivelul articulațiilor afectate, un proces de osteoporoză, la care se adaugă, cu timpul, o diminuare a spațiului articular și apariția unor eroziuni ale extremităților osoase. La nivelul entezelor se vizualizează inițial aspect de periostită erozivă urmată în evoluție de periostită proliferativă exostozantă. Afectarea articulațiilor sacroiliace în formele cronice poate fi asimetrică. Afectarea coloanei vertebrale se confirmă pe apariția sindesmofitelor care pot fi și ele asimetrice.

**Tomografia computerizată** a articulațiilor sacroiliace reprezintă un mijloc de diagnostic precoce al sacroileitei, evidențiind modificări semnificative, chiar în cazul bolnavilor la care radiografia standard de bazin este normală.

**Scintigrafia scheletului** permite un diagnostic precoce al sacroileitei și identificarea entezitelor în stadiul preradiologic.

**Rezonanța magnetică nucleară** are o utilitate limitată.

## DIAGNOSTIC

**Diagnosticul pozitiv** al AR se bazează pe evidențierea episodului infecțios (digestiv sau genital) în antecedentele recente la un bolnav cu oligoartrită acută asimetrică, aditivă a membrilor inferioare, însoțită de talalgii și manifestări extraarticulare.

**Diagnosticul pozitiv** al sindromului Reiter-Fiessinger-Leroy se stabilește pe prezența oligoartritei asimetrice, asociată cu cel puțin una din cele patru manifestări cunoscute: uretrită, dizenterie, atingere oculară inflamatorie și afectare cutaneomucoasă.

**Diagnosticul diferențial.** Artritele reactive trebuie diferențiate de *artritele septice* la care în lichidul sinovial se găsesc germeni, la examenul direct și în culturi. Dintre acestea, artrita gonococică trebuie eliminată în fața unui bolnav cu AR în general sau cu sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy, dar aceasta nu se însoțește de conjunctivită și în cultura secreției uretrale și a lichidului sinovial se găsesc gonococi.

*Artritele microcristaline* pot fi confundate cu AR, dar în lichidul sinovial se evidențiază cristalele specifice.

Manifestările articulare din AR pot fi confundate cu cele din *reumatismul articular acut*, dar acestea sunt fugace și migratorii.

La debut, înainte de constituirea tabloului clinic complet, AR poate fi confundată cu *poliartrita reumatoidă seronegativă*.

Desigur, artritele reactive trebuie diferențiate de celelalte entități din cadrul spondilartritelor seronegative. Manifestările cutanate obligă la excluderea *artritei psoriazice*, în care artrita afectează des membrele superioare cu evoluție cronică.

**Evoluție și prognostic.** Evoluția AR este regresivă, în majoritatea cazurilor în 4-6 săptămâni, mai rar în 2-3 luni. Sunt posibile însă recidive, în urma unui nou contact cu agentul declanșator. În cazul recidivelor frecvente și a cronicizării, boala poate evolua către spondilita anchilozantă în 30% din cazuri, cu precădere la bolnavii purtători de HLA B27.

## TRATAMENT

**Tratamentul profilactic** vizează profilaxia infecțiilor (digestive, urogenitale) implicate în producerea bolii. Prevenirea infecțiilor digestive și urogenitale, precum și tratamentul lor contribuie atât la prevenirea primului puseu de artrită reactivă, cât și la prevenirea recidivelor.

**Tratamentul curativ.** Simptomele articulare răspund foarte bine la *antiinflamatoare nesteroidiene*. Pentru artritele acute indometacina este cel mai eficient. Se începe tratamentul cu 25 mg de 4 ori/zi, dar doza poate fi crescută până la 200 mg/zi. Repausul la pat va fi recomandat numai în perioada acută, pentru a evita tendința la anchiloză fibroasă a articulațiilor. Odată cu ameliorarea simptomatologiei se reiau exercițiile fizice izometrice. Artralgiile reziduale și entesitele răspund foarte bine la corticosteroizi administrați local.

Se va evita injectarea în tendonul lui Ahile, care ar putea determina ruptura de tendon. Fenilbutazona poate fi administrată în cazurile refractare la indometacină. Aprecierea eficienței unui AINS în rezolvarea artritei se face după o lună de tratament la doze maxime. Apoi dozele de AINS se vor scădea progresiv, până la o doză de întreținere pentru câteva luni.

Când AINS nu reușesc să controleze artrita se adaugă sulfasalazina în doză de 2 g/zi, timp de 6 luni. Mecanismul presupus al acțiunii sulfasalazinei în AR este supresia inflamației intestinale.

Când AR este deosebit de agresivă și nu se remite sub antiinflamatoare și/sau sulfasalazină se recurge la terapie citotoxică. Înainte ca un astfel de tratament să fie considerat, pacientul va fi testat pentru HIV. Dacă rezultatele sunt pozitive, terapia citotoxică este contraindicată.

Metotrexatul se va administra săptămânal, oral sau i.m. în doze de 10-50 mg. Odată remisiunea realizată, dozele de întreținere vor fi de 5-15 mg săptămânal. Azatioprina în doză zilnică de 1-2 mg/kg reprezintă o alternativă pentru metotrexat.

Keratoderma blenoragică va fi tratată cu corticoterapie locală și agenți keratolitici. Leziunile rezistente răspund la etetrinat, metotrexat sau chiar PVVA terapie.

În balanita circinată se prescriu corticoizi locali.

Ulcerările bucale se rezolvă spontan și nu necesită tratament.

Conjunctivita necesită tratament antibiotic. Uveita anterioară va fi tratată prompt cu corticosteroizi locali și miotice.

*Antibioticele în AR.* Demonstrarea persistenței antigenelor bacteriene în lichidul și membrana sinovială a pacienților cu AR (Chlamydia, Salmonella, Yersinia) a născut întrebarea dacă antibioticele pe termen lung pot ameliora evoluția acestora.

Rezultatele clare privind eficiența tratamentului antibiotic (tetraciclina) pe termen lung (3 luni) asupra artritelor reactive există doar pentru AR induse de Chlamydia.

Peng Thim Fan propune următoarea *schemă de tratament în AR*:

1. Folosirea AINS la doze mari pentru cel puțin 2 săptămâni; dacă un antiinflamator este inefficient se încearcă un altul.

2. Dacă se documentează infecția cu Chlamydia (cultură, serologie) se va administra doxiciclina 100 mg  $\times$  2/zi, 3 luni.

3. Dacă coprocultura este pozitivă se administrează chinolone pentru cel puțin 2 săptămâni.

4. Dacă nu este identificat nici un agent etiologic și artrita este încă activă după 6 săptămâni, se adaugă sulfasalazina 2 g/zi, pentru cel puțin 3 luni.

5. Se administrează metotrexat 7,5-25 mg/săptămânal, p.o. sau i.m., dacă sulfasalazina a fost inefficientă (test HIV negativ).

6. Se administrează azatioprina 2 mg/kgc/zi, ca o alternativă la metotrexat.

7. În experiment: ciclosporina, auranofin sau o combinație metotrexat cu sulfasalazina.

## SPONDILARTRITA LA BOLNAVII INFECTAȚI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV)

Virusul imunodeficienței umane este responsabil de numeroase manifestări patologice, în raport direct cu virusul, cu infecțiile oportuniste sau cu proliferările tumorale secundare imunodeficienței. Aproximativ 70% dintre pacienți prezintă *semne de afectare musculoscheletică*, din care o treime sunt artrite. Infecția cu HIV este asociată cu mai multe tipuri de artrită, cel mai frecvent cu *artrite reactive*. Pacienții prezintă *oligoartrite severe*, cu debut, acut, persistente, ce afectează cu precădere articulațiile mari, în special la nivelul membrelor inferioare, dar și articulațiile sacroiliace și cele ale coloanei vertebrale. În numeroase cazuri se asociază: febră, scădere ponderală, diaree, uretrită, balanită circinată, conjunctivită, keratodermie și ulcerații bucale, realizând tabloul clinic al sindromului Reiter-Fiessinger-Leroy. La 2/3 din cazuri simptomele articulare preced debutul clinic al sindromului de imunodeficiență (SIDA), fiind primul semn al bolii.

Evoluția este frecvent cronică (peste 6 luni), cu numeroase recidive. Artritele au un prognostic defavorabil.

Manifestările reumatice din infecția cu HIV nu răspund la tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene. Este necesar un diagnostic corect și precoce al infecției cu HIV, pentru că tratamentul cu corticoizi sau cu alte imunosupresoare agravează boala. Se pot încerca tratamente locale cu corticoizi, sinoviorteză chimică sau izotopică.

## ARTROPATIA CRONICĂ JUVENILĂ

Artritele cronice ale copilului și adolescentului pot persista până la vârsta adultului.

Copiii, care aparțin grupului de histocompatibilitate HLA B27, pot avea oligoartrită, care afectează articulațiile mari ale membrelor inferioare. Artritele se pot asocia cu psoriazis și boli inflamatorii intestinale și – în evoluție – cu sacroileite, astfel că la adult se conturează sindromul clinic complet al SA. Acest cadru nosologic este cunoscut și sub denumirea de spondilită anchilozantă juvenilă; ea se deosebește net, atât ca aspect clinic cât și ca evoluție, de formele juvenile ale artritei reumatoide, la care se găsesc în ser atât factor reumatoid, cât și anticorpi antinucleari.

## ARTRITELE ENTEROPATICE

**Definiție.** Artritele enteropatice sunt reprezentate de manifestările articulare din cursul evoluției colitei ulcerose, bolii Crohn și la persoanele cu by-pass ileal.

**Epidemiologic.** Artritele periferice se întâlnesc la 20% din bolnavii cu boală Crohn, colită ulcerosă sau cu boli inflamatorii intestinale.

**Etiopatogenie.** Patogeneza complicațiilor articulare nu este cunoscută. Artritele periferice apar la persoanele ce nu aparțin grupului de histocompatibilitate HLA B27. Bolnavii cu enteropatii care fac artrite sacroiliace, aparțin în proporție de 70% grupului de histocompatibilitate HLA B27.

**Tablou clinic.** Manifestările articulare, atât cele din colita ulceroasă, cât și cele din boala Crohn, se prezintă sub forma unor artrite periferice, însoțite sau nu de sacroileită.

**Artritele periferice.** Artritele periferice se întâlnesc în formele severe de boală. Debutul afecțiunii intestinale precedă atingerea articulară cu mai multe luni sau ani. În această situație, ca și în cazul în care manifestările intestinale și articulare debutează simultan, diagnosticul poate fi stabilit cu ușurință. Mai dificilă este situația în care artrita precedă tulburarea digestivă. S-a remarcat că, în cazul bolii Crohn, manifestările articulare sunt mai frecvente în afectarea colonică și mai rare atunci când afecțiunea este limitată la intestinul subțire.

Debutul artritei este de obicei brutal, cu semne inflamatorii severe, inițial la o singură articulație, la nivelul membrelor inferioare. În evoluție poate să apară și afectarea altei articulații cu aspect asimetric.

De regulă în timpul unui episod nu sunt interesate mai mult de 3-4 articulații mari. Predominentă este localizarea la nivelul genunchilor și gleznelor. Episodul inflamator are durată variabilă, de la câteva săptămâni, la câteva luni. În formele ușoare, sunt prezente numai artralgiile, neînsoțite de semne inflamatorii. Artritele apar de obicei în faza de exacerbare a inflamației intestinale și se însoțește și de alte manifestări extraintestinale, de tipul eritemului nodos, uveitei sau aftelor bucale. Evoluția este favorabilă și vindecarea se face fără sechele. Tratamentul manifestărilor articulare este cel al bolii intestinale, la care se poate adăuga tratament local cu preparate corticoide, injectate în articulații, în cazul răspunsului incomplet la tratamentul general.

**Spondilartropatiile (spondilartrita).** Manifestările axiale se aseamănă cu cele din SA. Spondilita precedă boala intestinală în 1/3 din cazuri și, în această situație, diagnosticul precoce nu este posibil. La majoritatea bolnavilor, spondilita și enteropatia debutează concomitent sau spondilita urmează manifestărilor intestinale. Nu există diferențe de frecvență la cele două sexe.

Evoluția spondilitei este independentă de cea a bolii intestinale, astfel încât tratamentul chirurgical (colectomia) nu influențează evoluția spondilitei. Spre deosebire de artritele periferice, care au tendință la autolimitare și sunt nedeformante, afectarea axială evoluează către anchiloză. Din această cauză, spondilita din bolile inflamatoare intestinale nu poate fi deosebită de SA. Tratamentul este identic cu cel din SA clasică. Deși bolnavul este purtătorul unei boli intestinale, antiinflamatoarele nesteroidiene sunt bine tolerate.

Uneori spondilita se asociază cu manifestările articulare periferice. Acestea au aspect asimetric, interesând în special membrele inferioare, mai frecvent articulația coxofemurală; și acești bolnavi aparțin într-un mare procent grupului HLA B27.



Aproximativ 1/3 din bolnavii cu *by-pass ileal* dezvoltă manifestări articulare, la un interval de timp variabil, după intervenția chirurgicală. Acestea se pot prezenta sub formă de artralгии sau artrite, cu caracter migrator, caracterizate printr-o accentuată tendință la recidivă. În afară de interesarea articulațiilor periferice, pot apărea și manifestări axiale. Episoadele dureroase evoluează timp de câteva luni. Manifestările articulare se pot însoți de erupție cutanat maculopapuloasă pruriginoasă sau cu aspect de eritem nodos.

## ARTRITA PSORIAZICĂ

**Definiție.** Artrita psoriazică este inflamația articulară care apare în cursul evoluției psoriazisului. Artropatiile psoriazice preced, însoțesc sau urmează manifestările cutanate.

**Epidemiologie.** Prevalența artritei la bolnavii cu psoriazis este apreciată diferit, între 5-7% și 20%. Sexul feminin este afectat cu o ușoară predominență.

## ETIOPATOGENIE

*Rolul predispoziției genetice* este acceptat, atât în ceea ce privește boala dermatologică, cât și în apariția manifestărilor articulare, fie periferice, dar mai ales axiale.

*Agregarea familială a bolii* este bine cunoscută, antecedentele eredo-colaterale fiind prezente la cel puțin o treime din bolnavii cu psoriazis. *Apartenența la anumite grupe de histocompatibilitate* este variabilă în funcție de manifestarea clinică: astfel, bolnavii cu psoriazis cutanat aparțin grupelor HLA B13, BW17 și CW6; bolnavii cu artrită psoriazică formă periferică prezintă antigen HLA BW38, DR4, DR7. Ansamblul bolnavilor cu artrită psoriazică, atât formă periferică cât și formă axială, aparțin în 20% din cazuri grupului de histocompatibilitate HLA B27. Studiile efectuate numai pe bolnavii cu spondilită psoriazică evidențiază antigenul B27 la 50% dintre ei; faptul că la restul de 50% din bolnavi nu poate fi pusă în evidență o predispoziție genetică reprezintă un argument pentru *intervenția factorilor de mediu* în apariția artritei psoriazice, inclusiv a formei sale axiale. În etiopatogeneza bolii sunt incriminate, de asemenea, traumatismele și infecțiile.

Leziunile cutanate și articulare sunt rezultatul unei reacții inflamatorii în care este implicată *autoimunitatea*. În sinovială există infiltrat limfocitar, iar lichidul sinovial prezintă concentrații mari de citokine proinflamatorii. În serul pacienților cu psoriazis și artrită psoriazică au fost identificați anticorpi anticokeratină 18 (CK-18) și antikeratina epidermică.

Numeroase studii au demonstrat o reducere semnificativă a numărului de LT CD4+ în sângele periferic și un număr crescut în leziunile cutanate și în sinovie. La pacienții cu artrită psoriazică în piele și în articulații, celulele dendritice prezintă LT CD4+ cu antigen necunoscut și conduce astfel la acti-

varea LT. Fibroblastele din piele și sinovia pacienților cu artrită psoriazică au o activitate proliferativă crescută și secretă IL 1, IL 6 și factori de creștere derivați din trombocite în cantități mari. Este posibilă activarea fibroblastelor din epiderm și din sinovială.

## TABLOU CLINIC

**Manifestările cutanate** constau din erupție scuamoasă caracteristică observată cu precădere în anumite zone (coate, genunchi), dar și în alte teritorii: pielea capului, ombilic, regiunea perineală, fesieră, inghinală, sub-unghială, la nivelul glandului, în urechea externă, sub sâni, în axilă, palmo-plantar.

În 75% din cazuri artrita psoriazică apare la câțiva ani după apariția dermatozei și numai la 10% din cazuri afectarea articulară precedă manifestarea cutanată.

**Manifestările articulare** au unele particularități, ce pot sugera diagnosticul de artrită psoriazică; afectarea articulațiilor interfalangiene distale, prezența osteolizei, oligoartrită asimetrică și afectarea articulațiilor sacroiliace și a coloanei vertebrale (clinic și radiologic).

Sunt cunoscute *cinci tipuri clinice* de artrită psoriazică:

1. *Oligoartrita asimetrică* (apare la 70% din pacienți) afectează articulațiile interfalangiene distale și interfalangiene proximale (realizând degetul „în cârnăț”), metacarpofalangiene, metatarsofalangiene, precum și una sau mai multe articulații mari.

2. *Poliartrita simetrică* (la 15% din pacienți) se aseamănă cu poliartrita reumatoidă, deosebindu-se de aceasta prin absența factorului reumatoid și a nodulilor subcutanați.

3. *Artrita* care apare predominant la articulațiile interfalangiene distale sau exclusiv la acestea, însoțind eventual un psoriazis la unghiile vecine (la 5% din pacienți).

4. *Artritele mutilante* (la 5% din bolnavi) sunt localizate la articulațiile interfalangiene distale, interfalangiene proximale, metacarpofalangiene, metatarsofalangiene. Se însoțesc de liză osoasă și anchiloză și determină apariția degetelor „telescopate”.

5. *Spondilita psoriazică* (întâlnită la 20% din bolnavii cu artrită psoriazică) se manifestă prin afectare rahidiană (sacroileită și/sau spondilită), simptomatică sau numai cu expresie radiologică. Sacroileita poate fi unilaterală, iar sindesmofitele pot fi grosolane și asimetrice.

## EXPLORĂRI PARACLINICE

**Examenul hematologic** evidențiază un grad moderat de anemie. VSH este accelerată. Examenul lichidului sinovial și biopsia de sinovială nu evidențiază modificări caracteristice. Antigenul HLA B27 este prezent la 20% din bolnavii cu artrită psoriazică, mai ales la cei cu formă axială.

**Examenul radiologic standard.** În forma periferică se observă o tendință osteolitică, exprimată prin leziuni în special la nivelul falangelor, atât ale extremităților distale ale unora, cât și ale extremităților proximale ale celor adiacente care intră în structura unei articulații interfalangiene, realizând aspectul clasic de „toc în călimară”. Resorbțiile osoase întinse realizează aspectul de degete „telescopate”. La unii bolnavi poate fi pusă în evidență o periostită osifiantă.

La aproximativ 20% din bolnavii cu artrită psoriazică, examenul radiologic evidențiază sacroileita, care evoluează ca o adevărată spondilită – spondilita psoriazică. Există unele particularități radiologice ale spondilitei psoriazice: afectarea unilaterală a articulațiilor sacroiliace; prezența din primele stadii a sindesmofitelor cervicale; existența la nivelul coloanei dorso-lombare a unor sindesmofite unilaterale, asimetrice, aspectul atipic, grosolan al sindesmofitelor. Există posibilitatea afectării coloanei vertebrale, chiar în absența sacroileitei.

Modificările radiologice din forma axială a artritei psoriazice sunt similare celor întâlnite în artrita reactivă.

**Tomografia computerizată axială** reprezintă un mijloc util de a diagnostica un stadiu precoce al sacroileitei, atunci când radiografia clasică a articulațiilor sacroiliace nu arată modificări patologice.

**Scintigrafia osteoarticulară** evidențiază într-un stadiu precoce afectarea articulațiilor sacroiliace, chiar în cazul bolnavilor la care examenul radiologic nu este concludent.

## DIAGNOSTIC

**Diagnosticul pozitiv** este ușor în cazul bolnavilor cu psoriazis cunoscut, la care apar manifestări articulare, periferice sau axiale. Diagnosticul este dificil la bolnavii care se prezintă la medic prima dată pentru suferințe reumatice.

În 1983, Moll și Wright au formulat următoarele criterii de diagnostic pozitiv al artritei psoriazice:

a) *Criterii obligatorii:*

1. psoriazis evident clinic (pe tegumente sau la unghii), asociat cu durere, tumefacție și limitarea mișcărilor la cel puțin o articulație, cu durată de cel puțin șase săptămâni.

b) *Criterii minore:*

1. durere și limitarea mișcărilor în cel puțin o articulație;
2. afectarea articulației interfalangiene distale, excluzând nodulii Heberden;
3. aspect de deget „în cârnăț” la mână sau picior;
4. distribuția asimetrică a artritelor;
5. absența nodulilor subcutanați;
6. negativitatea testelor de depistare a factorilor reumatoizi;
7. lichid sinovial inflamator cu complement normal sau crescut, cu absența germenilor și cristalelor;

8. biopsie sinovială cu hipertrofia sinoviei și infiltrat inflamator;  
9. examen radiologic al articulațiilor periferice cu aspect de artrită erozivă;

10. examen radiologic al scheletului axial cu aspect de sacroileită și/sau sindesmofitoză și/sau osificare paravertebrală.

Diagnosticul este *sigur* în prezența criteriului obligatoriu, asociat cu 6 sau mai multe criterii minore.

Diagnosticul este *probabil* în prezența criteriului obligatoriu, asociat cu numai 4 criterii minore.

Diagnosticul este *posibil* când criteriul obligatoriu se asociază cu 2 criterii minore.

**Diagnosticul diferențial** se face atât pentru erupția cutanată, cât și pentru manifestările articulare. Erupția periungheală poate fi confundată cu onicomicoza, la care, însă, investigația micologică tranșează diagnosticul.

Leziunile cutanate și unghiale din psoriazis, mai ales cele de tip pustulos, pot fi similare celor din *artrita reactivă*, diagnosticul diferențial dintre cele două boli fiind uneori dificil.

În lipsa semnelor cutanate evidente, forma clinică de poliartrită simetrică poate fi confundată cu *poliartrita reumatoidă seronegativă*. În artrita psoriazică, tegumentul care acoperă articulațiile inflamate sunt intens colorate în roșu, fapt excepțional în poliartrita reumatoidă.

Artrita acută a unui deget, din cursul evoluției artritei psoriazice, poate fi confundată cu o criză de *gută*. Diagnosticul de gută se pune cu ușurință pe prezența cristalelor de acid uric în lichidul sinovial.

În absența unui psoriazis cutanat evident, aspectul articulației poate evoca o *artrită septică*. Prezența germenului în lichidul sinovial pledează pentru aceasta.

Afectarea articulațiilor interfalangiene trebuie diferențiată de artroza localizată la acest nivel (nodulii Heberden la articulațiile interfalangiene distale și nodulii Bouchard la articulațiile interfalangiene proximale).

## EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția este variabilă, în funcție de forma clinică. Există forme cu evoluție severă, cu leziuni mutilante, care, însă, nu reprezintă decât 5% din totalitatea cazurilor de artrită psoriazică. În multe cazuri, însă, evoluția este mai puțin severă și are un prognostic mai favorabil decât al poliartritei reumatoide.

Speranța de viață a bolnavilor cu artrită psoriazică este mai mică decât cea a subiecților indemni.

În cursul evoluției pot apărea mai multe complicații, dintre care mai frecvente sunt amiloidoza și cele rezultate din reacțiile adverse ale tratamentului.

## TRATAMENT

*Obiectivele tratamentului* artritei psoriazice sunt: combaterea inflamației și a durerii articulare, menținerea mobilității și evitarea deformărilor.

**Tratamentul medicamentos** se realizează cu antiinflamatoare nesteroidiene și cu hormoni glucocorticoizi.

*Antiinflamatoarele nesteroidiene* sunt utile și eficiente în majoritatea cazurilor de artrită psoriazică.

Indometacinul reprezintă medicamentul de elecție; se administrează în drajeuri de 25 mg de 3 ori pe zi sau în supozitoare de 50 mg, nu mai mult de un supozitor pe zi, preferabil seara la culcare. Se poate asocia administrarea orală cu cea intrarectală.

În cazurile ușoare sau medii, se pot folosi cu bune rezultate salicilații, în special aspirina, în doză zilnică de 1,5-3 g (de 3 ori pe zi, câte 1-2 comprimate); se preferă drajeurile enterosolubile, care generează în mai mică măsură tulburări gastrointestinale. Dacă aspirina nu este bine tolerată, se pot folosi alte antiinflamatoare nesteroidiene.

Fenilbutazona este administrată în cazurile mai severe, mai ales în cazul bolnavilor cu spondilită psoriazică. Se administrează de trei ori pe zi câte un drajeu de 200 mg, ca tratament de atac, timp de 1-3 săptămâni, după care se reduce doza zilnică la 100-200 mg, ca tratament de întreținere. Datorită efectelor secundare hematologice, care pot merge până la supresia măduvei hematopoietice, utilizarea fenilbutazonei trebuie făcută sub supraveghere.

*Corticoterapia generală*, asociată administrării antiinflamatoarelor nesteroidiene, este indicată în cazul bolnavilor cu forme active de boală care nu răspund la tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene. Dozele mici de prednison, 5-10 mg/zi, pot fi active atât asupra manifestărilor cutanate, cât și asupra celor articulare. Se are în vedere renunțarea la tratament atunci când nu mai este necesar, dar sevrăjul va fi făcut lent, pentru evitarea fenomenului de reactivare a simptomatologiei (rebound).

*Corticoterapia locală* are o mare utilitate, mai ales la bolnavii care răspund în ansamblu la tratamentul cu antiinflamatoare, cu excepția a una-două articulații, la care procesul inflamator persistă. Se administrează intraarticular cortizonice cu efect de lungă durată, de tipul triamcinolon acetonid (Volon, Kenalog, Kenacort) sau betametazon (Diprophos-Flosteron). Cantitatea de substanță variază în funcție de dimensiunile articulației afectate.

Intervalul dintre administrările intraarticulare trebuie să fie cât mai mare; într-o articulație nu trebuie făcute mai mult de 2-3 infiltrații cu produse cortizonice retard în cursul unui an.

*Imunodepresivele*, de tipul metotrexatului, sunt indicate bolnavilor cu forme severe de artrită psoriazică, rezistente la tratamentul cu antiinflamatoare. Metotrexatul se administrează în doză de 7,5 mg pe săptămână (3 doze a 2,5 mg per os, la interval de 12 ore).

Trebuie realizată o supraveghere atentă a ficatului, prin probe funcționale și chiar prin biopsie hepatică. De asemenea trebuie urmărite efectele secundare hematologice.

**Kinetoterapia** trebuie realizată la scurt timp după ameliorarea inflamației articulare, obținută prin tratamentul medicamentos. Prin kinetoterapie se menține mobilitatea articulară și se evită deformările articulare și anchilozele. Exercițiile fizice, mișcările pasive și active previn reducerea amplitudinii mișcărilor, contracturile și hipotrofia musculară. În cazul afectării coloanei vertebrale, sunt utile exercițiile specifice: respirații ample, mobilizarea în extensie a coloanei vertebrale dorsale (pentru a evita cifoza dorsală), mișcări în toate planurile în cazul afectării coloanei cervicale. Ca și bolnavii cu SA, bolnavii cu spondilită psoriazică se vor odihni pe paturi dure și plane, fără a folosi pernă sub cap. Dintre sporturi se recomandă în primul rând înotul.

**Tratamentul ortopedico-chirurgical** poate fi realizat în stadiul incipient al bolii (sinoviectomie) sau în stadiile sale tardive (intervenții corectoare și proteze articulare). Sinoviectomia se adresează monoartritelor persistente, care nu răspund la tratamentul antiinflamator general și local.

În formele evolute de artrită psoriazică, cu deformări și anchiloze, se pot realiza atât mici intervenții corectoare, cât și intervenții chirurgicale ample, de reconstrucție, de exemplu proteze totale pentru articulațiile coxo-femorale și genunchi.

## BOALA WHIPPLE

**Definiție.** Boala Whipple (lipodistrofia intestinală) se caracterizează prin artrite, afectare seroasă, diaree, malabsorbție, pierdere în greutate, hiperpigmentare cutanată și adenopatii.

**Epidemiologie.** Boala Whipple este o boală rară, care afectează mai frecvent bărbații de vârstă mijlocie.

**Morfopatologie.** Mucoasa jejunală are aspect inflamator cronic; în vilozitățile intestinale se evidențiază vase limfice dilatate; în macrofagele din mucoasă se vizualizează particule PAS pozitive.

În ganglionii limfatici, în splină, ficat și țesutul sinovial al articulațiilor afectate pot fi puse în evidență particule PAS pozitive.

**Tablou clinic.** *Afectarea articulară* este foarte frecventă și constituie adesea o modalitate de debut, cu mulți ani înaintea apariției semnelor digestive. Manifestările articulare pot apărea însă și concomitent cu cele intestinale sau pot să le urmeze. Afectarea articulară este prezentă la două treimi din bolnavi, interesând cu precădere membrele inferioare. Artrita este acută, migratoare și fugace, cu rată mai mică de o săptămână, se autolimitează și se vindecă fără sechele. La un mic procent de bolnavi, manifestările articulare se pot croniciza și însoți de distrucții osoase. Sunt frecvente remisiunile lungi, urmate de noi episoade dureroase. Articulațiile sacroiliace sunt afectate cu frecvență diferit apreciată. *Manifestările clinice extraarticulare* sunt mai totdeauna prezente: scădere ponderală, diaree cronică însoțită de *sindrom de malabsorbție* (la 80% din bolnavi), dureri abdominale și hemoragii digestive.

*Examenul clinic* evidențiază un bolnav subfebril, cașectic, cu tegumente hiperpigmentate, adenopatii periferice și poliserozită. La examenul neurologic se pot găsi semne de afectare a sistemului nervos central: confuzie, pierdere a memoriei, semne de focar, nistagmus, oftalmoplegie.

**Explorări paraclinice.** *Antigenul HLA B27* se găsește în proporție de 30%, chiar în absența afectării rahidiene.

*Examenul materiilor fecale* aduce argumente pentru sindromul de malabsorbție. La unii bolnavi se găsesc modificări radiologice la nivelul articulațiilor sacroiliace, asemănătoare celor din SA.

*Biopsia de intestin subțire* este esențială pentru diagnostic: ea evidențiază leziunile caracteristice.

**Diagnostic.** În vederea orientării medicului practician au fost formulate criterii de diagnostic. Diagnosticul de certitudine se stabilește pe un criteriu major: prezența de particule PAS pozitive în macrofagele din lamina proprie a mucoasei digestive. Diagnosticul prezumtiv se poate stabili pe trei din următoarele cinci criterii minore, cu prezența constantă a primului criteriu minor: 1. sindrom de malabsorbție intestinală-steatoree; 2. afectarea stării generale; 3. pigmentare cutanată cu nuanță de ocră; 4. artrite și/sau artralгии; 5. poliserozită. Deși boala Whipple este rară, precizarea diagnosticului este extrem de importantă întrucât ea este curabilă sub tratament. Iuând cont de valoarea biopsiei jejunale, unii autori propun ca în fața unui tablou clinic de poliartrită seronegativă, chiar în absența semnelor digestive, să se efectueze sistematic o fibroscopie digestivă, cu biopsie duodeno-jejunală.

**Evoluția** fără tratament este fatală. Sub tratament, se obține o remisiune clinică și la unii bolnavi reversibilitatea anomaliilor histologice ale mucoasei jejunale.

**Tratament.** Schema comună de tratament recomandă administrarea de trimetoprim-sulfametoxazol (Biseptol) patru tablete pe zi, cel puțin un an sau cât este necesar.

O alt schemă propusă este formată din penicilină 1,2 milioane, asociată cu streptomycină 1 g/24 ore, timp de două săptămâni, urmată de un tratament cu tetracilină 1g/24 ore, timp de 1 an. Cu acest ultim tip de tratament, recidivele sunt relativ frecvente (40% din cazuri). Răspunsul la tratament se urmărește pe baza datelor clinice și a biopsiei de mucoasă intestinală. În cazurile severe, se asociază tratamentul cu corticoizi. Antiinflamatoarele nesteroidale pot fi folosite pentru tratamentul manifestărilor articulare.

## SINDROMUL BEHÇET

**Definiție.** Sindromul Behçet este un sindrom complex, de etiologie necunoscută, cu localizare multisistemică, cu manifestări subcutanate, oculare, genitale, articulare, vasculare, nervoase și gastrointestinale.

**Epidemiologie.** Frecvența reală a sindromului Behçet este necunoscută. Datele reportate în bazinul mediteranean evidențiază o fermă prevalență mas-

culină. După unele studii, raportul B/F este de 3/1. Vârsta medie de debut se situează între a doua și a treia decadă.

**Etiopatogenic.** Etiopatogenia acestui sindrom nu este bine cunoscută. Se pare că la apariția sa concurează atât *factorii genetici*, cât și *factorii de mediu*. Factorii genetici sunt dovediți prin apartenența la anumite grupe de histocompatibilitate. Sistemul HLA determină și forma clinică de boală: formele oculare sunt legate de HLA B5, HLA DR2; formele cutaneomucoase de HLA B12; HLA DR4; HLA DR7; formele articulare apar mai ales la persoanele care aparțin sistemului HLA B27. La apariția sindromului Behçet intervin și factori exogeni. Mecanismul patogenetic este de tip autoimun, se însoțește de scăderea funcției celulelor T supresive asociată cu creșterea funcției celulelor B, cu rezerva că nu se cunoaște dacă aceste anomalii imunologice reprezintă cauza bolii sau consecința ei.

**Morfopatologie.** Sub aspect morfologic, sindromul Behçet este o vasculită cu infiltrat inflamator perivascular, mai ales la nivelul vaselor mici și al *vasei vasorum*.

**Tablou clinic.** Sindromul Behçet are un tablou clinic polimorf. Triada simptomatică clasică: aftoză bucală, aftoză genitală și irită, descrisă inițial de Behçet, a fost completată cu numeroase alte manifestări viscerale.

*Manifestările mucoase* au o mare specificitate și reprezintă în cele mai multe cazuri o modalitate de debut. Astfel, aftoza pluriorificială, mai des bucală și genitală, este foarte frecventă. Afta bucală este o leziune nespecifică dureroasă care se cicatrizează fără sechele. Se localizează pe buze, gingii, mucoasa bucală, limbă sau amigdale. În evoluția bolii apar numeroase pusee de aftoză sau de stomatită aftoasă. Aftele pot lua uneori forme gigante, care se vindecă cu defect, lăsând cicatrice mutilante.

Aftoza genitală este mai puțin frecventă decât aftoza bucală, afectează mai des femeile decât bărbații și lasă o cicatrice care reprezintă un important element de diagnostic tardiv.

Când aftoza genitală se asociază cu aftoza bucală, se realizează aftoza bipolară. Aftoza se mai poate localiza mai rar perianal, faringian sau laringian.

*Afectarea cutanată* se poate prezenta sub formă de pseudofoliculită necrotică, afte cutanate, leziuni nodulare sau hipersensibilitate cutanată nespecifică. Pseudofoliculita necrotică reprezintă manifestarea cutanată cea mai frecventă și cea mai caracteristică; are aspect de foliculită necrotică de un fir de păr. Aftele cutanate sunt mai puțin frecvente și se manifestă printr-o ulceratie, care lasă cicatrice. Leziunile nodulare sunt noduli dermohipodermici cu dispoziție lineară, de-a lungul unei vene, fapt ce le deosebește de eritemul nodos. Hipersensibilitatea cutanată nespecifică apare la 90% din bolnavi la locul punției venoase ca o leziune cu aspect de foliculită.

*Afectarea articulară* variază între 25-75% în diverse studii. Artritele pot preceda aftoza cu mai multe luni sau mai mulți ani și în această situație diagnosticul este dificil și tardiv. În alte cazuri artritele apar concomitent cu manifestările cutanate sau la mai mulți ani după debutul bolii. Adesea, afectarea este monoarticulară și este localizată obișnuit la nivelul genunchilor



și gleznelor. Poliartrita este rară, poate fi simetrică sau asimetrică și interesează, în afară de genunchi și glezne: coatele, pumnul, șoldul, articulațiile metatarsofalangiene și interfalangiene. Artrita este acută, cu durată de 4-5 zile. Uneori, după o remisiune de câteva luni sau chiar ani, poate apărea o recidivă. Rar, are aspect de artrită cronică, când inflamația se prelungește peste 3 luni. Artrita de obicei se vindecă fără sechele, chiar dacă o articulație este afectată în mai multe reprize. Excepțional, au fost raportate artrite, care determină distrucții articulare și deformări.

În cadrul *manifestărilor sistemice*, ochii sunt frecvent afectați. Manifestarea oculară se poate prezenta ca irită, uveită, tromboză de arteră centrală a retinei, flebită retiniană, atrofie capilară, maculopatie, conjunctivită, keratită sau nevrită optică.

*Manifestările genitourinare* se prezintă ca uretrită aseptică (care însoțește afta genitală și se vindecă fără sechele), orhiepididimită recidivantă și hematurie.

Manifestarea digestivă cea mai frecventă este colita ulceroasă.

Cele mai grave manifestări ale sindromului Behçet sunt cele rezultate din *afectarea sistemului nervos central*. Pot apărea: hipertensiune intracraniană, sindrom piramidal, accidente vasculare cerebrale, sindrom meningeal sau meningo-encefalic.

*Manifestări vasculare*. Afectarea vasculară predispune nu numai la tromboze, dar și la anevrisme. Sunt afectate atât arterele, cât și venele de calibru mic sau mare, dar manifestările venoase sunt cele mai frecvente.

Afectarea pulmonară este rară, sub formă de vasculită, a cărei exprimare clinică este hemoptizia, des cauză de deces.

**Explorări paraclinice.** În puseul evolutiv se găsește un sindrom biologic inflamator, manifestat prin creșterea VSH, fibrinogenului,  $\alpha$ -2-globulinelor și prin prezența proteinei C reactive. De asemenea, se evidențiază anticorpi antimucoasă bucală umană, alături de alți autoanticorpi și complexe imune circulante.

Datele paraclinice nu au nici o specificitate în sindromul Behçet.

**Diagnostic.** În absența unui test specific, diagnosticul este dificil. Adesea diagnosticul se stabilește după mai mulți ani de evoluție, în momentul în care tabloul clinic este bine conturat. Grupul Internațional de Studiu al sindromului Behçet a formulat următoarele criterii:

- ulceratii bucale recidivante, sub formă de afte sau ulceratii herpetiforme recidivante de cel puțin trei ori în 12 luni, asociate cu două din elementele următoare:

- ulcerții genitale recidivante, sub formă de ulceratii aftoase sau cica-triceale;

- leziuni oculare: uveită anterioară, uveită posterioară sau celule în vitros sau vasculită retiniană;

- leziuni cutanate: eritem nodos, pseudofoliculită, leziuni papulopustuloase sau noduli acneiformi, la un pacient care a depășit vârsta adolescenței și nu este în tratament corticoid;

- test patergic pozitiv, după 24-48 ore.

**Evoluție și prognostic.** Evoluția sindromului este în general benignă, cu perioade de activitate, alternate de remisiune, la intervale variabile de săptămâni sau ani. Complicații de temut sunt: cecitatea, obstrucția venei cave sau tulburările neurologice. Decesul survine mai frecvent în urma complicațiilor neurologice.

**Tratament.** Formele clinice ușoare, fără afectare oculară și a sistemului nervos central necesită tratament simptomatic. Afectarea mucoaselor răspunde la tratament local cu hormoni corticoizi. În cazul afectării oculare și a sistemului nervos central, se recurge la tratament imunosupresor.

Corticoterapia generală se face cu doze mari de prednison, de 1 mg/kg/24 ore sau mai mult. Dintre agenții citotoxici se folosește chlorambucil 0,1 mg/kg/24 ore, azathioprină 2,5 mg/kg/24 ore, sau ciclofosamidă 2 mg/kg/24 ore.

De asemenea, s-a remarcat o bună eficacitate în cazurile cu uveită a colchicinei sau ciclosporinei A, cu efect superior față de precedentele tratamente.

În afară de tratamentul imunosupresor de fond, afectarea articulară beneficiază și de tratament antiinflamator simptomatic. În ultimii ani se încearcă tratamentul cu aciclovir.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- CALIN A. et al. (Eds.) – The spondyloarthritides, Oxford University Press, 1997.  
KELLY W.M. et al. (Eds) – Textbook of Rheumatology, 5<sup>th</sup> Ed, Saunders, 1997.  
LERRISALO – REPO N. et al. – Gut and spondyloarthropathies, *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1992, 18, 23.  
POPESCU D. EUGEN și colab. – Compendiu de Reumatologie, Ed. a 3-a, Editura Tehnică, București, 1997.  
TAUROG J.D., LIPSKY P.E. – Ankylosing spondilitis, reactive arthritis and undifferentiated Spondyloarthropathy – În „Harrison's Principles of Internal Medicine” – 14<sup>th</sup> Ed. McGraw Hill, 1998.

## ARTRITELE INFECȚIOASE

Prof. Dr. ȘT. ȘUȚEANU, Dr. **ANCA MOISE**, Dr. IOANA ANCUȚA

Artrita bacteriană acută .....	669	Artrita gonococică .....	675
Etiopatogenie .....	669	Artritele meningococice .....	676
Morfopatologie .....	671	Artrita tuberculoasă .....	676
Manifestări clinice .....	671	Artritele fungice .....	678
Diagnostic .....	671	Artritele virale .....	678
Aspecte clinice particulare ale artritelor septice negonococice .....	672	Boala Lyme .....	679
Tratament .....	674	Bibliografie selectivă .....	680

Artritele infecțioase sunt suferințe articulare *rapid distructive ale articulațiilor și osului*, determinate de agenți infecțioși (bacterii, spirochete, fungi, virusuri etc.) caracterizate clinic, cel mai frecvent, prin debut și evoluție acută într-un context infecțios general. Evoluția acestor artrite a fost considerabil influențată prin introducerea antibioterapiei, dar unele particularități anatomofiziologice ale țesutului articular ca și ale agenților etiologici ridică încă probleme de diagnostic și tratament greu de depășit.

### ARTRITA BACTERIANĂ ACUTĂ

Artrita bacteriană acută are drept cauză infecția intraarticulară cu germeni patogeni, fiind o urgență medicală care trebuie diagnosticată prompt și tratată eficient pentru a evita *distrucțiile articulare invalidante*.

#### ETIOPATOGENIE

Artritele acute bacteriene se împart după etiologie în:

1. **Artrite negonococice** determinate de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus piogenes*, *viridans*, bacili gramnegativi (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi* și *enteritidis*, *Pseudomonas*), *Haemophilus influenzae*, *N. meningitidis*, anaerobi (*Bacteroides*, *Propionibacterium*).

## 2. Artrite din cadrul infecției gonococice.

Cele două tipuri de artrite infecțioase sunt diferite nu numai prin germenii implicați ci și prin caracteristicile populației afectate, semnele clinice și răspunsul la tratament.

**Căile de pătrundere bacteriană în articulație sunt:**

– *calea directă* după traumatisme locale cu răni profunde penetrante, focare de osteomielită de vecinătate rupte intraarticular, infecții ale țesuturilor moi de vecinătate, manevre iatrogene-puncții, aspirații, injectarea intraarticulară de corticosteroizi, intervenții chirurgicale;

– *calea hematogenă* în cadrul unei bacteriemii sau stări septice.

Sinoviala este un țesut intens vascularizat, fără membrană bazală limitantă, astfel încât este posibil accesul ușor pe cale hematogenă al bacteriilor în spațiul articular.

Odată intrate în articulație, evoluția este dependentă de interacțiunea gazdă-microbi, în sensul că nu orice prezență bacteriană articulară înseamnă obligatoriu infecție.

Astfel *S. aureus* este mult mai agresiv dacă prezintă factor de adeziune colagenic dependent de gena CNA. Un alt factor favorizant al agresivității microbiene tot la stafilococ este prezența unui film mucoid polizaharidic numit glicocalix, cu rol de protecție bacteriană. Glicocalix-ul este răspunzător de protecția bacteriei față de antibiotice și de aderarea la polimetacrilatul folosit la protezări.

Odată cu intrarea în articulație a bacteriei, macrofagele sinoviale și polimorfonuclearele (PMN) o fagocitează. Diapedeza PMN din circulația generală în lichidul articular se desfășoară în câteva ore de la prezența bacteriană. Concomitent are loc un proces de proliferare sinovială. Enzimele proteolitice eliberate de PMN produc pe lângă liza bacteriană lezarea sinoviocitelor, cartilajului și osului, în grade diferite, culminând cu necroza septică a acestora. Necroza condrocitelor se produce în medie la 48 de ore de la infecție. Procesele necrotice sunt accelerate de interleukina 1 și *tumor necrosis factor* (TNF). Necroza septică la care participă și enzimele proteolitice bacteriene conduce la formarea unei supurații în articulație, urmată de hiperplazia sinovială și formarea de țesut de granulație.

În afară de PMN în sinovială sunt prezente și limfocite T-CD4, care exprimă antigene HLA clasa II și care intervin în inflamația cronică secundară procesului acut.

În afară de particularitățile patogenice ale germenului implicat există factori de risc infecțioși care țin de eficiența mecanismelor de apărare sau de o afectare articulară preexistentă.

*Factorii de risc* pentru artrita infecțioasă pot fi multipli:

a) defecte de fagocitoză ale complementului și defecte moștenite de chemotactism sau de distrucție intracelulară a bacteriilor;

b) deficiențe ale mecanismelor de apărare ale gazdei produse de: medicație imunosupresoare, corticoizi, boli cronice severe, neoplasme, hipogammaglobulinemie;

c) particularități ale căi de pătrundere în circulație și în articulație: injecții intravenoase la toxicomani, răni prin înțepare;

d) afectarea articulară preexistentă, ca de ex. în: artrite cronice, poliartrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic, artrite microcristaline și neuropatice, protezări articulare.

## MORFOPATOLOGIE

În stadiile precoce, sinoviala este edemațiată și infiltrată cu neutrofile; exsudatul cu neutrofile determină distrucția cartilajului, a osului subcondral și a capsulei articulare. Se pot forma microabcese în sinovială și în osul subcondral; spațiul articular capătă aspect purulent, uneori cu resturi necrotice. În timpul vindecării, proliferarea fibroblastelor și organizarea exsudatului pot duce la anchiloza articulară.

## MANIFESTĂRI CLINICE

**Debutul** este de obicei brusc, semnele de inflamație articulară se instalează în ore sau zile și se însoțesc de durere articulară vie, impotență funcțională, febră și frisoane. La bolnavii debilitați, care sunt sub tratament cortizonic sau imunosupresiv, semnele inflamației pot fi diminuate. Artrita bacteriană care survine pe fondul unei boli articulare cronice (poliartrită reumatoidă, gută etc.) poate fi confundată cu un puseu acut al bolii de fond.

În **stadiu de artrită acută**, articulația interesată este intens dureroasă, tumefiată, caldă și imobilă; țesuturile periarticulare pot fi infiltrate, edemațiate și roșii-violacee. La articulațiile mari se identifică ușor semnele de revărsat intraarticular, adesea sub tensiune.

În 50% din cazuri infecția are ca sediu genunchiul, dar pot fi afectate și alte articulații mari ca șold, umăr, pumn, gleznă, cot.

În artrita acută a șoldului durerea iradiază adesea la genunchi, iar șoldul este de obicei fixat în abducție, flexie și rotație externă; se poate observa tumefacția coapsei și a regiunii inghinale.

Infecția articulației sternoclaviculare și sacroiliace, relativ rară, realizează manifestări clinice atipice (febră, durere) care pot întârzia diagnosticul.

## DIAGNOSTIC

Diagnosticul artritei acute infecțioase negonococice se bazează pe datele examenului clinic, pe elementele obținute prin examenul lichidului articular și pe datele radiologice.

**Examenul lichidului articular** se face prin puncție articulară direct din articulația infectată, cu sau fără ghidaj tomografic, mai ales în cazul protezelor infectate. Acesta se analizează biochimic, bacteriologic și din punct de vedere al sedimentului.

Macroscopic lichidul este tulbure sau franc purulent. În sediment el conține peste 50 000 leucocite/mm<sup>3</sup> din care peste 80% sunt PMN. Un număr de circa 30 000 leucocite/mm<sup>3</sup> pot apărea și în puseul de bună.

În lichidul articular glucoza este scăzută la mai puțin de 50% din valoarea glicemiei serice, iar LDH este constant crescut. Acești parametri biochimici nu sunt specifici pentru că există valori similare și în inflamațiile acute sterile din poliartrita reumatoidă.

Examenul bacteriologic este obligator, atât ca examen direct, cu colorație gram cât și culturi pe medii aerobe și anaerobe. Dacă se presupune a exista o infecție cu *Neisseria* sau *Haemophilus* se vor utiliza medii agar-chocolate cu CO<sub>2</sub> 5-10%.

În afară de examenul bacteriologic al lichidului se vor efectua: hemo-culturi, uroculturi, examene bacteriologice ale sputei sau ale altor produse biologice în contextul unor infecții sistemice.

**Alte examene de laborator** arată modificări nespecifice: leucocitoza cu deviere la stânga și prezența unui sindrom inflamator (creșterea VSH, CRP).

**Examenul radiologic** arată modificări în dinamică. Astfel în stadiile inițiale ale infecției articulare examenul radiologic pune în evidență tumefacția părților moi și lărgirea spațiilor articulare. După aprox. o săptămână apare osteoporoza juxtaarticulară. Între 7 și 14 zile apar îngustarea spațiului articular și eroziuni care reflectă procesul distructiv septic. Această dinamică a leziunilor este orientativă, ea depinzând de virulența germenului implicat. Prezența de gaz intraarticular sugerează infecție cu *E. coli* sau anaerobi.

În cazul unei infecții articulare diseminate dintr-un focar osteomielitic juxtaarticular se evidențiază leziuni de periostită metafizară și leziuni litice.

Cel mai dificil de interpretat sunt semnele radiologice de infecție a unei proteze articulare. Sunt descrise zone de radiotransparență crescută în zona de inserție a cimentului pe os, ulterior apărând dezinsertia acestuia de os. În aceste cazuri imagistica prin RMN și CT evidențiază leziunile cu mai multă acuratețe. Aceeași acuratețe este dată de imagistica nucleară și în infecțiile articulațiilor sacroiliace, sternoclaviculare. În cazul articulației șoldului examenul RMN și CT indică înaintea radiologiei clasice, eroziunile osoase și fuzarea conținutului septic articular în țesuturile moi.

La nivelul coloanei vertebrale modificările radiologice se produc în câteva luni, primele sunt îngustarea spațiului intervertebral și proliferarea de os la marginea vertebrei. Ulterior apar leziuni litice în vertebră, care se pot extinde și în spațiul discal.

În cadrul explorării imagistice se poate utiliza și scintigrafia osoasă cu tehnетиu dar ea este nespecifică neputând diferenția inflamațiile septice de cele aseptice.

## ASPECTE CLINICE PARTICULARE ALE ARTRITELOR SEPTICE NEGONOCOCICE

*Poliartrita reumatoidă* intens activă, seropozitivă, necesitând terapie imunosupresoare de tip corticoid, eventual cu multiple infiltrații intraarticu-

lare cu preparate cortizonice, este cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea artritei septice negonococice. În marea majoritate a cazurilor sursa de infecție este tegumentul, dar sursa poate fi și necunoscută. Cel mai adesea germenele implicat este *S. aureus* urmat de *Streptococcus* și în foarte puține cazuri germeni gramnegativi.

*Artritele microcristaline* se pot asocia și ele cu infecții articulare. La fel traumatismele articulare, hemartroza din hemofilii, artropatia Charcot, artrozele de șold și genunchi.

*Lupusul eritematos sistemic* prin imunodepresia asociată bolii și terapiei cortizonice poate favoriza apariția de artrite septice.

*Infecțiile articulare cu stafilococ* pot fi consecința infiltrațiilor articulare fără a se respecta regimul și tehnica de administrare (maxim 4 administrări/an, în condiții de asepsie) sau abuzului de administrări de medicamente i.v. la bolnavi cu cateterizări de lungă durată și la hemodializați (artrite septice cu precădere localizate vertebral și sternoclavicular). Tot în această categorie intră și artritele septice cu *S. aureus* la toxicomani localizările predilecte fiind la nivel vertebral, sternoclavicular și la articulațiile sacroiliace.

*Infecția protezelor articulare* este o entitate clinică aparte; aceasta este favorizată de intervenții laborioase cu durată lungă, vârsta avansată a pacientului, diabet, infecții preoperatorii extraarticulare etc. Germenii implicați, în ordinea frecvenței sunt: *S. epidermitis*, *S. aureus*, bacili gramnegativi, anaerobi. Infecția devine clinic manifestă la câteva luni de la intervenție, cu dureri vii, modificări locale de culoare tegumentară, tumefacție și mobilitate anormală în articulația protezată. Febra este prezentă doar la jumătate din cazuri. Sindromul inflamator biologic este prezent dar nespecific. Radiologic se constată anomalii de stabilitate ale protezei dar ele pot fi și de cauză mecanică, astfel încât este dificil de afirmat infecția protezei numai pe radiografie. Scintigrafia cu tehnetiu furnizează de asemenea date greu interpretabile și nespecifice. Certitudinea infecției este dată de rezultatul puncției cu aspirație. Aspiratul extras trebuie examinat prin examen direct (colorație gram) și prin cultură. Dacă puncția este albă se face biopsie de sinovială care va fi cultivată pe medii aerobe și anaerobe.

*Artritele septice la pacienți HIV pozitivi.* În aceste cazuri imunodepresia favorizează infecții cu germeni oportuniști (*S. aureus* și chiar *Salmonella*) inclusiv cu mycobacterii și fungi.

Alte stări morbide care favorizează apariția artritelor septice sunt neoplaziile, diabetul zaharat, bolnavi cu arsuri întinse și cei neurochirurgicali, mastectomia și radioterapia, transplantul medular (artrite cu pneumococ), terapia trombolitică intraarterială (favorizează artrita septică de genunchi).

**Diagnosticul diferențial** al artritelor septice este adesea dificil și trebuie să elimine alte artropatii inflamatorii, printre care:

1. guta și pseudoguta în puseu acut, în acest caz lichidul sinovial prezintă cristale și este steril în ciuda unei leucocitoze de circa 30 000 leucocite/mm<sup>3</sup> și a unui aspect macroscopic turbid uneori;

2. artrite inflamatorii: artrita psoriazică, sindrom Reiter, poliartrita reumatoidă, reumatismul articular acut în forme mono- și oligoarticulare, hemartroza;

3. alte artrite infecțioase: boala Lyme, artrite tuberculoase, virale, fungice;

4. inflamații ale țesuturilor moi periarticulare: piomiozita, polimialgia reumatică.

## TRATAMENT

Artrita bacteriană necesită *tratament antimicrobian* precoce și drenaj articular eficace. Alegerea antibioticului (sau a asocierilor) se face ținând seama de agentul infecțios presupus sau dovedit a fi implicat în apariția artritei, de posibilitățile de difuziune intraarticulară și intraosoasă a antibioticelor, de vârsta bolnavului și bolile asociate (în special renale).

Înainte de cunoașterea rezultatelor antibiogrammei și identificarea germe-nului se utilizează asocieri de antibiotice, urmând ca după antibiogramă să fie folosită terapia ținută.

TABELUL I

**Antibiotice de prima intenție până la obținerea antibiogrammei,  
în tratamentul artritelor septic**

<i>Bacterie</i>	<i>Prima alegere</i>	<i>Alternative</i>
<i>S. aureus</i> metilino-S	Oxacilina + gentamicina Cefazolina + amikacina	oxacilina + rifampicina pefloxacina + claritromicin
<i>S. aureus</i> sau epidermidis metilino-rezistent	vancomicina rifampicina	cefotaxima + fosfomicina ofloxacina + rifampicina fucidina + lincomicina
<i>Streptococcus</i> grup A și B	amoxicilina	ceftriaxona
Pneumococ Enterococ	amoxicilina+gentamicina	rifampicina + fosfomicina vancomicina + amikacina
Coci gramnegativi	amoxicilina sau ceftriaxona	fluorchinolone
<i>H. influenzae</i>	ceftriaxona	amoxicilina/acid clavulanic piperacilina/azobactam
Bacili gramnegativi aerobi	ceftazidima + amikacina cefoperazona + ciprofloxacina	ofloxacina + gentamicina imipenem
<i>Pseudomonas</i>	ceftazidima + amikacina aztreonam + ciprofloxacina	imipenem + ofloxacina piperacilina + pefloxacina
<i>B. fragilis</i>	cefoxitina+ metronidazol clindamicina + latamoxef	lincomicina + metronidazol
<i>Salmonella</i>	ciprofloxacina amoxicilina + cotrimoxazol	ceftriaxona
Neidentificați	cefotaxim + vancomicina + ciprofloxacina	imipenem + rifampicina ceftriaxona + fosfomicina



TABELUL II

## Difuziunea intraosoasă și intraarticulară a antibioticelor

<i>Difuziune excelentă</i>	<i>Difuziune medie</i>	<i>Difuziune slabă</i>
Fluorochinolone – ciprofloxacina – pefloxacina – ofloxacina  rifampicina fosfomicina lincomicina clindamicina	penicilina G imipenem vancomicina cotrimazol cefalosporine generația III și IV aztreonam	aminoglicozide – gentamicina – amikacina – tobramicina

În primele 2-3 săptămâni de tratament administrarea antibioticelor se va face intravenos în doze suficient de mari, adaptate greutății corporale și vârstei. Ulterior se recomandă o terapie orală de întreținere. Intervalul optim dintre doze trebuie să fie de 6-8 ore.

*Drenajul articular* se face cu ac gros, atât pentru artritele septice gonococice cât și pentru cele negonococice, zilnic în primele zile, cu efectuarea unui lavaj cu ser fiziologic pentru evacuarea puroiului gros și a detritusurilor celulare.

Drenajul se face și prin artrotomie minimă (și nu largă) eventual și artroscopic atunci când aspirația cu acul este inefficientă și simptomatologia clinică nu se ameliorează în 48 de ore. Drenajul chirurgical se utilizează la sold și genunchi.

În paralel se realizează încă de la început *imobilizarea* în atelă sau aparat gipsat cu fereastră de drenaj până la ameliorarea semnelor inflamatorii, după care articulația va fi mobilizată pentru a preîntâmpina ankiloza.

## ARTRITA GONOCOCICĂ

Artrita gonococică apare ca manifestare clinică la adolescenți și adultul tânăr în cadrul unei infecții diseminate. Poate fi afectată o singură articulație dar, de obicei, afectarea este poliarticulară cu tenosinovite și dermatită. Timpul de la contaminarea sexuală la infecția sistemică și articulară este în medie de 2 luni. Nu toți bolnavii cu infecție diseminată fac artrită septică gonococică.

Debutul este cu febră, frisoane și afectare articulară la nivelul pumnilor și mâinilor. În câteva zile poliartrita evoluează frecvent spre artrită septică monoarticulară. Monoartrita acută se localizează la articulațiile mari, în special coxofemorale, genunchi, pumn, glezne. Fenomenele inflamatorii pot fi intense, vii, uneori chiar cu aspect pseudoflegmonos. Diagnosticul inițial este de prezumție întrucât cultura din lichid este negativă și eventuala pozitivare necesită medii speciale. Un test fidel este PCR (*polymerase chain reaction*).

Adesea culturile din produsul uretral, cervical, rect pot fi utile pentru orientarea diagnosticului.

TABELUL III

**Diagnosticul diferențial între artrita gonococică și negonococică**

	<i>Infecție gonococică</i>	<i>Artrita bacteriană negonococică</i>
Teren	Tineri, sănătoși, adulți	Tineri, copii, bătrâni, imunodeprimați
Clinică	Poliartralgie inițial migratorie Dermatită, tenosinovită frecvente 50% poliartrită	Poliartralgie rară  Tenosinovita, dermatita rare  85% monoartrita
Laborator	hemoculturi pozitive – 10% culturi pozitive în lichidul sinovial – 25%	hemoculturi pozitive – 50% culturi pozitive în lichidul sinovial – 85-95%

Leziunile cutanate, eventual preexistente, pot fi maculopustuloase sau eritematoase, cu conținut necrotic sau hemoragic, asemănătoare celor din infecția cu meningococ. Datorită faptului că germenele se izolează rar din lichidul articular este posibil ca artrita să se producă prin mecanism imunologic. Monoartrita acută se localizează la articulațiile mari, în special coxo-femorale, genunchi, pumn, gleznă. Fenomenele inflamatorii pot fi intense, vii, uneori chiar cu aspect pseudoflegmonos.

### ARTRITELE MENINGOCOCICE

Apar în cadrul infecțiilor sistemice. Manifestarea clasică este monoarticulară cu lichid sinovial infectat cu *N. meningitidis*. Există însă și manifestări articulare cu lichid steril. Mecanismul implicat în patogenia artritei cu lichid steril este cel imun, cu formarea de complexe imune.

Tratamentul ținut al artritei gonococice și meningococice se face cu penicilina G 10 milioane/zi, fracționat la 6 ore. Se mai poate folosi ceftriaxona 2-4 g/zi. În caz de alergii la betalactamine se poate folosi eritromicina, claritromicina și ciprofloxacin în doze corespunzătoare.

### ARTRITA TUBERCULOASĂ

Creșterea incidenței artritei tuberculoase se datorează apariției în ultimul timp a formelor secundare severe de tuberculoză pulmonară (miliară și cavitara), precum și asocierii acesteia cu infecția HIV. Cel mai frecvent afectați sunt copiii. Artrita tuberculoasă poate apărea și în formele de tuberculoză extrapulmonară, precum și în situațiile în care infecția tuberculoasă nu este manifestă.

În mod obișnuit la adult tuberculoza articulară se prezintă ca o monoartrită inflamatorie cronică la șold, genunchi, pumn, asociate cu tenosinovite adiacente articulației prinse și cu adenopatia regională. La copil afectarea este spinală (morb Pott). În stadii avansate se poate evidenția un abces rece cu diferite localizări.

Spondilita tuberculoasă reprezintă aproximativ jumătate din localizările articulare. Coloana cervicală este rar prinsă. Sacroileita unilaterală este obișnuită. Infecția debutează la nivelul osului subcondral cu progresie în corpul vertebral și în disc, în circa 5-6 luni apărând colapsul vertebral. Colapsul vertebral poate genera fenomene de compresie prin fuzarea abcesului rece spre canalul spinal. Extinderea paravertebrală se face pe linia mușchiului psoas până în regiunea inghinală, și mai rar pleural și în parenchimul pulmonar. În cazul afectării coloanei cervicale fuzarea abcesului rece poate fi laterocervical sau retrofaringian. Pot fi prinse mai multe vertebre cervicale în regiunea anterioară fără ca discurile intervertebrale să fie lezate.

*Clinic* se constată subfebrilitate, pierdere ponderală și dureri spinale (în regiunea afectată) difuze dar trenante. Bolnavii pot prezenta cifoză angulară și/sau sindroame de compresie medulară. La cei cu afectare cervicală pot fi prezente disfagia, torticolisul, tetrapareza (când abcesul fuzează în canalul vertebral).

*Examenul radiologic* indică inițial distensia spațiului vertebral și osteoporoza platoului vertebral. Ulterior spațiul discal apare radioopac și pensat, reprezentând distrucția acestuia. În paralel apar eroziuni osoase marginale anterioare, chiar distrugerii masive de corp vertebral cu colapsul acestuia și cifoză angulară. Examenul scintigrafic cu tehnetiū este nespecific indicând o hiperfixare localizată, vertebrală și discală. Examenul CT și RMN detectează leziunile incipiente înainte ca cele radiologice să devină evidente. Puncția discală sub CT permit examenul microscopic direct și cultivarea germenumi (diagnostic de certitudine).

*Diagnosticul pozitiv* este dificil și de obicei se face cu întârziere. Tuberculoza vertebrală trebuie diferențiată de afectările osteoarticulare vertebrale de alte etiologii: fungice, neoplazii, mielom multiplu, granuloame eozinofilice etc.

*Tratamentul spondilodiscitei TBC* se face cu tuberculostatice timp de 9-12 luni în combinații clasice (vezi „Tuberculoza pulmonară”). În cazul complicațiilor neurologice și fuzări ale abcesului se intervine chirurgical.

*Monoartrita tuberculoasă periferică.* Articulațiile cel mai des afectate sunt șoldul, genunchiul, pumnul și tarsul. Diagnosticul tuberculozei articulare periferice este un diagnostic de excludere. Bolnavii au în medie vârsta de 50 de ani și antecedente de tuberculoză pulmonară.

Modificările lichidului sinovial sunt nespecifice, fiind similare cu ale unei artroze reactivă. Pot exista creșteri ale PMN până la maxim 30 000 leucocite/mm<sup>3</sup>. Glucoza în lichid este scăzută sub nivelul glicemiei. Nu se pun în evidență bacili acid alcoolorezistenți, dar culturile vor fi pozitive la 3 săptămâni. Biopsia de sinovială indică aspecte granulomatoase cu aspect de granulom cu centru cazeificat.

## ARTRITELE FUNGICE

Artritele fungice sunt boli foarte rare. Ele se întâlnesc la bolnavii HIV pozitivi și la bolnavii cu imunodepresii majore. Fungii cel mai frecvent implicați în aceste infecții sunt coccidiomicoza, blastomicoza, candidoza, sporotricoză.

Manifestările clinice ale artritelor fungice sunt foarte discrete; de obicei se întâlnesc ca mono- sau oligoartrite cu localizare la glezne, genunchi, disc intervertebral și vertebră. Uneori poate exista și o osteomielită fungică juxta-articulară.

Diagnosticul etiologic al artritelor fungice este foarte dificil. Analiza lichidului articular arată inflamație nespecifică, iar la biopsia sinovială se găsește o inflamație granulomatoasă fără specificitate. Certitudinea diagnostică este furnizată de rezultatele examenului microbiologic clinic și în culturi, realizate din fragmentul de biopsie sinovială.

Tratamentul eficient se face cu antifungice: ketoconazol, miconazol, fluconazol, itraconazol, amfotericina B.

## ARTRITELE VIRALE

Unele boli virale (hepatita B, rușeolă, oreionul, mononucleoză infecțioasă, adenoviroze) se manifestă în perioada prodromală cu *poliartrite auto-limitate*, al căror diagnostic este sugerat de considerații epidemiologice.

Patogeneza acestor artrite este necunoscută, dar există unele clarificări ce decurg din studiul hepatitei B și rușeolei, afecțiuni care se pot însoți de poliartrită simetrică și artralgie, asemănătoare poliartritei reumatoide.

În *hepatita B*, 10-30% din bolnavi fac artrită însoțită frecvent de adenopatie, febră, urticarie, cu câteva zile sau săptămâni înainte de apariția icterului. Acest sindrom prodromal apare tipic când antigenul HBs este în exces față de anticorpi, când este prezentă hipocomplementemia și serul conține complexe imune de AgHBs și anticorpi anti-HBs. Astfel de complexe imune au fost evidențiate și în vasele sanguine din dermul afectat ca și în țesutul sinovial. În condițiile excesului de anticorpi, complexe imune dispar, artrita și rash-ul se rezolvă și survine hepatita francă. Tabloul clinic seamănă cu boala serului. Manifestările articulare din hepatita B răspund foarte bine la tratamentul cu salicilați.

În *rușeolă*, artrita de obicei debutează brusc la câteva zile după începutul erupției cutanate, este simetrică, poliarticulară și are o durată scurtă (sub o lună) vindecându-se fără sechele.

La câteva săptămâni după *vaccinarea cu virus rușeolic* atenuat poate surveni de asemenea o poliartrită autolimitată benignă.

Relativ recent, virusul rușeolei a fost izolat din lichidul sinovial, atât în boala naturală, cât și în cea indusă postvaccinal, precum și la unii bolnavi cu suferințe articulare cronice.

## BOALA LYME

Boala Lyme este o boală infecțioasă produsă de o spirochetă (*Borelia burgdorferi*) și este transmisă omului prin căpușe din genul *Ixodes*. Boala este larg răspândită în SUA, Australia și Europa. Rezervorul de spirochete în natură este reprezentat de animale domestice (câini, păsări, oi) și sălbatice (șoareci). Inocularea se face prin înțepătura în piele de către o căpușă *Ixodes*. După o incubatie de 3 până la 32 de zile, agentul patogen difuzează în piele (determinând eritema chronicum migrans), în țesutul limfatic (adenopatie regională) sau diseminează pe cale hematogenă la diverse organe (sistem nervos, cord, articulații) sau alte sedii cutanate.

*Tabloul clinic.* Boala Lyme evoluează în 3 stadii neobligatorii și care se pot suprapune.

1. Boala începe cu *eritema chronicum migrans* (ECM), macula sau papula roșie fiind localizată inițial la coapsă, regiunea inghinală sau axilă; poate atinge diametrul de 50 mm și are un centru palid la locul unde a fost înțepătura. Pot exista și leziuni secundare, multiple, anulare. Durata acestui prim stadiu este de câteva săptămâni. Se pot asocia semne generale de boală ca astenie, febră, frisoane, cefalee, redoare a cefei, mialgii și artralгии, dar artrita francă este rară.

2. În stadiul al doilea, cu durata tot de câteva săptămâni, pot surveni manifestări neurologice (15% din cazuri) de un mare polimorfism clinic: meningită limfocitară, meningoencefalite, ataxie, radiculonevrite, come etc., precum și afectare miocardică, constând în miopericardită sau tulburări de conducere.

3. Manifestările articulare apar în stadiul al 3-lea după mai multe luni sau ani de la debut, la jumătate din cazuri. Frecventă este poliartrita intermitentă, localizată mai ales la articulațiile mari, cu durata de peste 6 luni, asociată sau nu cu leziuni cutanate tardive (acrodermatită cronică atrofică și limfom cutanat).

*Diagnosticul paraclinic.* În boala Lyme se evidențiază în ser anticorpi specifici (de tip IgM între a 3-a și a 6-a săptămână de boală și de tip IgG după câteva luni). Izolarea *B. burgdorferi* în sânge, ECM, LCR sau lichid articular este rară.

*Lichidul articular* conține leucocite între 500-10 000/mm<sup>3</sup>, predominant polinucleare. Examele bacteriologice uzuale sunt negative. În sânge VSH este crescut, sunt prezente crioglobuline și complexe imune. Factorii reumatoizi și antinucleari lipsesc.

*Examenul radiologic* arată de obicei edem al părților moi și foarte rar pensarea interliniei articulare și eroziuni osoase.

*Diagnosticul diferențial* – pentru determinările articulare ale bolii – se face la copil cu artrita cronică juvenilă și reumatismul articular acut, iar la adult cu poliartrita reumatoidă și sindromul Reiter. Determinările concomitente cutanate, neurologice, cardiace, precum și condițiile epidemiologice pot sugera diagnosticul.

*Tratament.* La adulți tratamentul de elecție, în stadiul precoce, este Tetraciclina 1 g/zi în doze repartizate la 6 ore, minim 10 zile până la 20 de zile dacă simptomele persistă. Se poate folosi penicilina V 2 g/zi sau eritromicina 1 g/zi. În cazul manifestărilor neurologice se prescrie penicilina G, 20 milioane/zi, intravenos, timp de 10 zile.

Tratamentul simptomatic constă în administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene, sau corticoterapie în cazurile cu determinări cardiace sau neurologice severe. Artrita răspunde la tratamentul parenteral cu penicilina și AINS – și numai foarte rar este necesară sinovectomia.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- KELLEY W., HARRIS E., RUDDY S., SLEDGE C. – Textbook of Rheumatology, fifth edition 1997.
- MIKHALL I.S., ALARCON G.S. - Nongonococcal bacterial arthritis (review). *N. Engl. J. Med.* 329:1 013, 1993.
- MUNOZ-FERNANDEZ S., MARCIA M.A., PANTOJA L. și colab. – Osteoarticular infection in intravenous drug abusers: Influence of HIV infection. *Ann. Rheum. Dis.* 52:570, 1993.
- VIDYASAGAR C., MURTHY H.K. – Management of tuberculosis of the spine with neurological complications. *Ann. R. Coll. Surg.* 76:80, 1994.

## LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Prof. Dr. ȘT. ȘUȚEANU, Dr. MIHAELA MILICESCU,  
Dr. L. MACOVEI, Dr. P. IGNAT

Definiție .....	681	Lupusul indus de medicamente .....	698
Incidență .....	681	Diagnostic .....	699
Etiologie .....	681	Evoluție .....	701
Patogenie .....	684	Tratament .....	702
Morfopatologie .....	686	Prognostic .....	704
Tablou clinic .....	686	Bibliografie selectivă .....	705
Explorări paraclinice .....	695		

**Definiție.** Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală de etiologie necunoscută, caracterizată prin inflamația mai multor organe și sisteme, asociată cu producția de anticorpi, ce reacționează cu antigene nucleare, citoplasmice și membranare. Boala se manifestă printr-un sindrom febril, astenie, fotosensibilitate, alopecie, artrită, serozită, vasculită, nefrită și afectarea sistemului nervos central și are o evoluție imprevizibilă, cu perioade de exacerbare și remisiune.

**Incidență.** Deși LES poate apărea la orice vârstă, mai mult de 60% din pacienți prezintă debutul bolii între 13 și 40 ani. La copii, boala este de 3 ori mai frecventă la fete, iar la adulți până în 30 de ani proporția de femei este de 90-95%; această predominanță feminină scade cu vârsta. Incidența anuală este de 6 cazuri noi la 100 000 de locuitori. Deși bărbații fac LES mai puțin frecvent decât femeile, forma lor de boală nu este blândă.

## ETIOLOGIE

Etiologia LES este necunoscută. Semnele și simptomele bolii sunt produse de anticorpi (Ac) care reacționează împotriva constituenților proprii și inițiază inflamația, în diverse țesuturi și organe. Originea acestui proces poate fi multifactorială și poate diferi de la un individ la altul.

1. **Infecția virală** a fost implicată în producerea și exacerbarea bolii. Deși nu s-a izolat direct vreun virus la persoanele cu LES, totuși nivele crescute de Ac. anti-rujeolă, parainfluenza, Epstein-Barr au fost găsite variabil în LES. Este posibil ca această creștere de Ac. antivirali să reflecte activitatea policlonală a limfocitelor B și o creștere generală de Ac. în LES.

Unele incluziuni descoperite la microscopul electronic în celulele endoteliale și glomerulare, în piele, au fost atribuite infecției virale, dar ele par mai degrabă manifestări nespecifice ale injuriei celulare.

La ora actuală se încearcă detectarea proteinelor virale sau a materialului genomic la nivel tisular prin folosirea tehnicilor de tip PCR (*polymerase chain reaction*).

2. **Factorii genetici** par a fi relativ importanți. La rudele pacienților cu LES, frecvența bolii este crescută (aprox. 5%); unii membri de familie au numai anomalii de laborator, ca teste fals pozitive pentru sifilis, Ac. anti-nucleari, hipergamaglobulinemie.

Studiile pe gemeni au arătat că peste 50% din gemenii monoziagoți au concordanță pentru boală, peste 70% au Ac. antinucleari și 87% hipergamaglobulinemie, în timp ce la gemenii dizigoți frecvența LES nu diferă de cea a rudelor de gradul I.

La pacienții cu LES au fost intens studiate antigenele de histocompatibilitate (HLA), în ideea de a pune în evidență diferențele în susceptibilitate, serologie și evoluția bolii. Astfel, este dovedit faptul că genele asociate cu LES sunt localizate pe cromozomul 6, în regiunea care codează antigenele HLA, în special cele de clasa a II-a (DR, DQ și DP) și a III-a (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>).

Deficitele homozigote ale componentelor primare ale complementului (C<sub>2</sub>, C<sub>1q</sub>, C<sub>1r</sub>, C<sub>1</sub> inh și C<sub>4</sub>) conferă o susceptibilitate crescută pentru boala lupică. HLA-DR<sub>2</sub> și DR<sub>3</sub> se asociază cu risc mare de nefrită.

Există de asemenea o puternică legătură între anumite secvențe de aminoacizi din zona DR și DQ a regiunilor α și β și producerea unor tipuri de autoanticorpi. Anticorpii anti Ro (SS-A) și anti La (SS-B) constituie exemple în acest sens. Influențe genetice au fost dovedite și în cazul anticorpilor anti-ADN, anti U<sub>1</sub>RNP și anticoagulantului lupic.

În sfârșit, studii pe șoareci și ulterior pe linii celulare umane au identificat și alți loci, de pe alți cromozomi, ale căror gene influențează susceptibilitatea la boală.

3. **Factorii de mediu** joacă un rol evident în unele cazuri. Astfel, expunerea la soare și la radiații ultraviolete (în special cele care aparțin spectrului B), poate coincide cu debutul bolii sau cu exacerbarea sa. Expunerea la ultraviolete face ca antigenele Ro (SS-A), La (SS-B) și U<sub>1</sub> RNP să evolueze către suprafața cheratinocitelor unde interacionează cu celulele T sensibilizate sau cu anticorpi, inducând o acutizare a manifestărilor cutanate. Lumina ultravioletă crește numărul dimerilor de timină, ceea ce face ca ADN-ul să devină mai imunogen.

Episoadele infecțioase pot constitui de asemenea momentul de debut sau de recrudescență a bolii. Astfel, administrarea experimentală de lipopoliza-



haride bacteriene la șoareci induce o recrudescență a bolii. Se pare că agenții infecțioși și componentele acestora (superantigene, lipopolizaharide) induc o activare policlonală a limfocitelor B și T, fapt ce poate agrava lupusul, iar la unii indivizi predispuși genetic pot declanșa boala.

O serie de medicamente au fost implicate în producerea lupusului sau numai a unor modificări serologice de lupus (vezi subcapitolul „Lupusul indus de medicamente”).

Rolul alimentației nu pare a fi causal, dar există numeroase studii care arată că factorii nutriționali pot modifica boala. Astfel, dieta hipocalorică și restricția de grăsimi saturate întârzie semnificativ apariția anomaliilor imune, formarea de complexe imune și manifestările renale ale bolii. Dieta bogată în grăsimi nesaturate, conținând acid eicosanopentanoic (ulei de pește), pare să amelioreze anomaliile imune și afectarea renală. Aceste diferențe se pot datora modificării unor tipuri de prostaglandine sintetizate în astfel de diete.

4. **Influențe hormonale** sunt posibile în LES, boala fiind mult mai frecventă la femei în perioada hormonală activă. Debutul bolii și recrudescența manifestărilor sunt obișnuite în timpul sarcinii, în perioada postpartum sau la folosirea contraceptivelor care conțin estrogeni. Există o asociere, bine dovedită, între sindromul Klinefelter (cariotip XXY) și LES, sugerând că cromosomul X poate fi un factor predispozant pentru boală. Estrogenii acționează prin stimularea producției de Ac. anti-ADN și diminuarea clearance-ului pentru complexe imune. Schimbările artificiale ale condițiilor hormonale prin castrare sau tratament medicamentos (medicamente antigonadotrope, androgeni) modifică expresia autoimunității, influențând favorabil manifestările bolii (nefrita) și supraviețuirea.

5. **Autoimunitatea.** LES se caracterizează prin producerea unei mari cantități de anticorpi reactivi cu antigene de o mare varietate. La persoanele cu LES profilul imunologic presupune autoanticorpi multipli, funcții alterate ale limfocitelor T și răspuns anormal la antigene exogene.

S-a afirmat că în bolile autoimune există o tulburare în prezentarea antigenului propriu celulelor T, ca urmare a expresiei inadecvate a unor proteine de clasa a II-a a complexului major de histocompatibilitate (MHC). Astfel în condițiile formării de anticorpi, limfocitele T pot răspunde dacă se asociază cu molecule de clasa a II-a MHC. Acești determinanți se găsesc în special pe macrofage, pe unele limfocite, inclusiv pe celulele B și T activate, endoteliul vascular și celulele epidermului, fiind absente de pe majoritatea celulelor diferențiate.

Formarea de autoanticorpi poate rezulta din *deficitul de reglare al limfocitului B*. Dacă un limfocit T poate fi făcut să răspundă la un subfragment al autoantigenului, el poate stimula celulele B autoreactive preexistente, rezultând un răspuns umoral determinat de alte zone ale autoantigenului. Gazda poate fi lipsită de limfocite T ce recunosc autoantigenul, dar, dacă autoantigenul se asociază cu antigene străine, așa cum se întâmplă când un virus se atașează de membrana eritrocitelor, stimularea celulelor T poate fi făcută de o proteină virală, rezultând producerea de anticorpi antimembrană eritroci-

tară. Se presupune că celulele T îndreptate împotriva antigenelor microbiene pot reacționa cu antigene self asemănătoare din punct de vedere structural, producând activarea clonelor B autoreactive. O a doua alternativă este ca reactivitatea celulei T să fie rezultatul alterărilor structurale a acestor proteine. Degradarea enzimatică incompletă a nucleoproteinelor sau ADN-ului poate duce, de exemplu, la formarea de anticorpi antinucleari sau anti ADN. De asemenea, administrarea unui anumit medicament poate duce la legarea acestuia de proteine endogene și poate induce astfel anticorpi antiproteină nou formată.

Pierderea toleranței imune este însoțită de *activarea nespecifică a limfocitelor T*. La șoarecii lupici, activarea celulelor T cu ajutorul antigenelor specifice mitogenilor sau celulelor autologe produce eliberarea unor noi cantități de citokine și interleukine capabile să activeze nespecific celulele B. La acești șoareci, eliminarea celulelor T helper (CD4<sup>+</sup>) conferă protecție pentru boală. De asemenea, la bolnavii cu lupus se decelează concentrații mari de proteină bcl-2 care protejează celulele T și B de apoptoză, crescând astfel durata de supraviețuire a acestor celule.

Există studii care sugerează că anticorpii antiidiotip pot facilita dezvoltarea autoimunității prin interferarea toleranței celulelor B autoreactive. Astfel, un remarcabil model de lupus indus poate fi obținut la șoarecii normali prin injectarea de anticorpi umani monoclonali purtători ai idiotipului 16/6, comun pentru mulți anticorpi prezenți în LES, iar manifestările bolii pot fi modulate prin manipularea hormonilor sexuali.

## PATOGENIE

Anomaliile imunologice din LES au la bază atât *hiperreactivitatea limfocitului B* cât și *deprimarea limfocitului Ts*. Hiperreactivitatea limfocitului B se exprimă atât în timpul bolii active cât și în perioadele de remisiune clinică a bolii.

Subpopulația de limfocite Ts CD8<sup>+</sup> este deprimată și acest defect este mai evident la persoanele cu boală activă decât la cei cu boală inactivă. Variația intensității răspunsului Ts sugerează că defectul este câștigat, deprimarea putându-se datora și existenței unor anticorpi limfocitotoxici.

Echilibrul limfocitelor Th/Ts este perturbat, în favoarea subpopulației Th, ceea ce favorizează cooperarea acestuia cu limfocitul B și *producerea în exces de autoanticorpi*. Cei mai frecvenți autoanticorpi identificați în LES sunt cei îndreptați împotriva unor structuri antigenice nucleare și citoplasmice. Aceștia nu au specificitate de organ sau specie. Alte tipuri de autoanticorpi reacționează cu unele membrane celulare (elemente figurate ale sângelui, celule glomerulare renale, celule neuronale).

*Anticorpii nucleari* se întâlnesc cu cea mai mare frecvență în LES; ei sunt îndreptați împotriva ADN dublu și monocatenar, RNA, nucleoproteine, histone. Deoarece ADN nu este antigenic, apariția anticorpilor anti ADN poate fi urmarea unei activări policlonale a limfocitului B sau a unei reacții încrucișate cu alți antigeni (lipopolizaharide, superantigene, proteine de șoc

termic). Caracteristici pentru LES sunt anticorpii care reacționează cu ADN dublu catenar și cu Sm, un antigen RNP (ribonuclear proteina). Mai pot fi întâlniți în LES cu frecvență variabilă și alte tipuri de anticorpi, ca anticorpii anti ADN monocatenar, antinucleoproteină, anti RNA dublu catenar, dar aceștia nu au specificitatea anticorpilor ADN dublu catenar; ei se găsesc, cu nivele variabile, în alte colagenoze majore sau alte boli autoimune. Anticorpii aparțin claselor IgG și IgM, cei mai patogeni fiind IgG. Ar exista o asociație între anticorpii serici, aspectul clinic și markerii genetici în LES (tabelul I).

TABELUL I

Asociația între anticorpii serici, tabloul clinic și markerii genetici în LES

Anticorpii	Aspect clinic	Antigene HLA
Anti ADN dublu catenar	Nefrită	DR2
	Vasculită	DQB1
Anti Sm	Nefrită	DR2
	Afectarea SNC	DQW6
Anti RNP	Artrită	DR6
	Miozită	DQW8
	Fenomen Raynaud	
Anti Ro	Fotosensibilitate	DR3
	Sindrom Sjögren	DQW2.1

Prin unirea anticorpilor cu antigenele corespunzătoare se formează *complexe imune*; caracteristice sunt complexe ADN-anti ADN. Complexele imune formate prin depunerea lor tisulară inițiază modificări imunopatologice caracteristice pentru LES. Procesul de depunere tisulară este favorizat de persistența mai îndelungată a complexelor imune în circulație în condițiile unui defect de epurare a sistemului reticuloendotelial. Astfel, în LES se constată o scădere a numărului de receptori ( $C_{3b}$ ) de pe suprafața hematiilor care, în mod normal, leagă complexe imune pentru a le prezenta sistemului fagocitar mononuclear. Totodată, reducerea receptorilor FcRg (genetic determinată) de pe suprafața macrofagelor face ca epurarea complexelor imune să fie deficitară, persistența lor în circulație crescând riscul depunerii tisulare.

Anticorpii reacționează cu antigenul atât în circulație, cât și la nivelul tisular – unde antigenul este prezent. În timpul formării și depunerii complexelor imune este activat sistemul complementului cu formarea de polipeptide cu activități proinflamatorii, vasoactive și chemotactice pentru polimorfonucleare. Afluxul de polinucleare, urmat de eliberarea de enzime lizozomale, determină apariția leziunilor inflamatoare (de exemplu la nivel renal, al pielii) observate în LES. Depunerea de complexe imune poate să nu fie urmată însă de un proces inflamator, în condițiile unor aspecte calitative particulare ale moleculelor de anticorpi (afinitate, izotip, capacitate de legare), ale antigenului sau ale complexului imun (mărime, configurație moleculară, încărcătură electrică).

Anticorpul joacă un rol în patogenia LES nu numai prin depozitarea lor în vase, dar și prin fixarea lor la nivelul suprafețelor celulare. Astfel bolnavii cu LES produc anticorpi îndreptați împotriva eritrocitelor, granulocitelor, limfocitelor, plachetelor, macrofagelor. O parte din manifestările hematologice ale bolii (anemia hemolitică, trombocitopenia, limfopenia) sunt mărturie a mecanismelor imunopatologice la nivelul țesutului hematopoietic.

## MORFOPATOLOGIE

Modificările morfologice din LES derivă direct din mecanismele patogene. *Leziunea esențială* este constituită din *vasculita vaselor mici*, care produce modificări în raport cu țesuturile și organele afectate. Pe de altă parte, se pot identifica în LES *modificări morfologice specifice*, cele mai importante fiind la nivelul renal.

În organele afectate de vasculita vaselor mici, primele leziuni sunt caracterizate de infiltrate granulocitare și edem periarteriole. Această etapă este urmată de infiltrate cu celule mononucleare și în final de apariția unui material eozinofilic relativ acelular (fibrinoid), compus din fibrină, imunoglobuline, complement și corpi hematoxilini. Acești corpi bazofili sunt resturi nucleare asociate cu Ac. antinucleari și sunt corespondenții celulelor LE întâlnite in vivo. *Corpii hematoxilini* reprezintă trăsătura histologică cea mai specifică a LES. Analiza în imunofluorescență demonstrează depunerea de imunoglobuline și complement în vasele afectate.

Leziunile histologice din piele sunt variate. Biopsia din rash-ul tipic arată subțierea epidermului, disrupția joncțiunii dermo-epidermice și edem al dermului, cu infiltrate limfocitare concentrate în jurul capilarelor din dermul superior. Unele biopsii din leziunile cutanate pun în evidență numai vasculită nespecifică, iar în leziunile purpurice palpabile, *angită leucocitoclastică*. Studiile imunopatologice ale leziunilor pielii relevă depozite de imunoglobuline și complement la joncțiunea dermo-epidermică la 80-100% din bolnavi. Aceste depozite se găsesc mai ales în cursul LES activ, și de obicei dispar în timpul remisiunilor prelungite.

Afectările viscerale au leziuni morfologice specifice. Astfel, la nivel splenic se observă *leziuni în "bulb de ceapă"* (*onion skin lesion*), constând din fibroza concentrică a pereților și țesuturilor învecinate, la nivelul arterelor centrale și penicilare. Evidențierea acestui tip de leziuni la pacienții cu PTT idiopatică orientează diagnosticul către LES.

Modificările morfologice renale sunt de o mare diversitate (vezi capitoul „Tablou clinic”).

## TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale LES sunt de o mare diversitate. Boala poate afecta rareori un singur aparat sau organ, dar de obicei este multisistemică.

Tabloul clinic este variabil, în raport cu momentul diagnosticului, dar mai ales cu extensia sa.

**I. Semnele generale sistemice** sunt mai totdeauna prezente în perioada de activitate a bolii. *Oboseala* este moderată până la severă și frecvent poate preceda unele manifestări clasice, ca rash-ul facial sau artralgiile. Se ameliorează sub tratament corticosteroid, dar reapare precoce la un nou puseu de boală.

*Pierderea în greutate* este foarte frecventă (la 63-85% din bolnavi în momentul diagnosticului), mai ales în perioadele de exacerbare a LES. În cazul instalării sindromului nefrotic bolnavul poate să crească în greutate pe seama edemelor.

*Febra* este un semn clinic foarte frecvent; ea răspunde prompt la corticosteroizi, dar poate persista ca subfebrilitate o perioadă prelungită. Reapariția febrei la un LES tratat corect, are semnificația unei infecții, frecvent bacteriene. Infecțiile oportuniste reprezintă o cauză importantă de deces.

**II. Manifestările articulare și musculare.** *Artralgiile* și *artrita* reprezintă cea mai frecventă manifestare a LES (95% din cazuri); ele pot preceda afectarea multisistemică cu 6 luni până la 5 ani. Artralgiile sunt de obicei persistente, pot avea evoluție fluctuantă și se pot însoți de un grad de redoare matinală. Afectarea articulară este de regulă multiplă și are caracter inflamatorii limitate. Cel mai frecvent sunt interesate articulațiile interfalangiene proximale și metacarpofalangiene, genunchii, pumnii. Boala articulară este simetrică și în 50% din cazuri poate apărea redoare matinală – elemente sugerând diagnosticul de PR. Deformațiile articulare sunt foarte rare (15%) și apar la bolnavii cu evoluție îndelungată, aflați în tratament cu glucocorticoizi. Eroziunile la nivelul mâinii sunt rare și, când sunt prezente, sugerează reumatismul Jaccoud.

Tenosinovitele apar la 10-13% din bolnavi și includ epicondilita, tendinita rotatorilor brațului, tendinita achiliană (cu posibila ruptură de tendon achilian), fasceita plantară, ruptura de tendon infrapatelar. Nodulii subcutanați se asociază cu forme severe de boală.

Revărsatul articular, când există, este moderat și lichidul sinovial este de obicei clar, sau foarte rar opalescent, cu leucocite în proporție mai mică de 3 000/mm<sup>3</sup>, majoritatea limfocite. Polinuclearele din lichid pot conține incluzii, ca și în PR. În lichidul sinovial se pot găsi celule LE, factor antinuclear, iar nivelul complementului este scăzut. Histopatologic afectarea sinovialei nu este specifică; la examen se găsesc material fibros la suprafață, proliferare celulară focală sau difuză, obliterări vasculare, rar necroză fibrinoidă.

Manifestările articulare din LES dispar în câteva zile de tratament corticosteroid și răspunsul este mult mai bun decât în PR. Ele trebuie diferențiate de artritele septice (monoartrite) sau de necrozele avasculare de os, care pot apărea în evoluția unui LES tratat. Necroza aseptică este localizată cu predilecție la nivelul capului femural, dar a fost observată și la capul humeral, platoul tibial, oasele carpului. Afectarea este asimptomatică putând fi detectată precoce prin RMN (rezonanța magnetică nucleară) și TC (tomo-

grafie computerizată). Factorii care concură la apariția acestei complicații sunt: vasculita ramurilor care irigă osul, tratamentul cu glucocorticoizi, fenomenul Raynaud și dislipidemia.

Osteoporoza este o complicație ce apare frecvent la bolnavii cu lupus datorită în special dozelor mari și timpului îndelungat de tratament corticoidic. Sunt mai afectate oasele trabeculare, iar fracturile sunt deseori asimptomatice.

*Afectarea musculară* este mult mai rară decât cea articulară; ea se traduce în principal prin mialgii și mai rar (8%) prin miozită. Clinic, bolnavii prezintă mialgii, oboseală musculară și sensibilitate la palpare. Rareori pot fi prezente atrofii musculare marcate și paralizii flasce. Slăbiciunea musculară se poate datora de asemenea medicației utilizate (glucocorticoizi, antimalarice).

Afectarea musculară este predominant proximală și răspunde de asemenea la corticosteroizi. Uneori enzimele musculare au titru crescut. Dacă se efectuează biopsie musculară, aceasta poate fi normală sau poate evidenția infiltrate limfo-plasmocitare, hialinizare și atrofii ale fibrelor musculare.

**III. Manifestările cutanate și mucoase** se întâlnesc ca frecvență (85%) imediat după artralгии și artrite; ele sunt de o mare diversitate, sunt în parte tipice și ajută enorm la formularea diagnosticului.

*Eritemul în fluture* este relativ tipic și frecvent (1/2 din cazuri); este localizat pe ambii obraji și la rădăcina nasului. Apare de obicei după expunerea la soare, dar și în absența expunerii. Eritemul în fluture poate avea evoluție lungă, poate fi intermitent, dar se vindecă fără urme. Imunofluorescența evidențiază imunoglobuline și fracțiuni ale complementului la joncțiunea dermoepidermică.

*Erupțiile maculopapuloase eritematoase*, cu aspect nespecific, ca în urticarie sau după medicamente, pot avea orice localizare pe corp sau numai pe partea expusă la soare. Erupțiile se vindecă fără cicatrice sau hiperpigmentare, dar uneori pot fi persistente.

*Leziunile subacute* sunt relativ rare (10-14%), față de tipurile lezionale precedente. Ele sunt eritematoase la margine, tind să fie inelare dar cu centru neatrofic. Sunt răspândite pe tot corpul, nu ca leziunile discoide, care sunt mai ales la gât. Leziunile subacute se cicatrizează sau se pot vindeca fără urme; ele apar de obicei la pacienții cu anticorpi anti Ro, La, cu HLA B8 și DR3.

*Leziunile discoide* (lupus discoid cronic) apar la 19% din cazuri; la aproape 1/2 din bolnavi ele precedă dezvoltarea LES cu mai mulți ani. Pot apărea și în absența oricăror manifestări clinice și serologice de lupus blânde de lupus eritematos sistemic în proporție de 10%. Leziunile discoide se prezintă ca papule sau plăci eritematoase cu limite nete, cu centrul mai ridicat; în evoluție ele parcurg 3 stadii: eritem, hiperkeratoză și atrofie. Sunt dispuse pe față, scalp, urechi, brațe, spate.

Pacienții cu LES și leziuni discoide au o mai mare incidență a fenomenului Raynaud și a rash-ului fotosensibil.

*Alopecia* este frecventă, fiind semnalată la aprox. 70% din bolnavi. Este mai frecventă în plăci și mult mai rar difuză. Părul recrește încet, când boala devine inactivă, dar alopecia reapare în timpul exacerbarilor. Așa-numitul „păr lupic” este observat în cursul episoadelor de exacerbare a bolii și se caracterizează prin faptul că este subțire, fără luciu, și se rupe cu ușurință.

*Leziuni cutanate de tip vasculitic* apar de asemenea în timpul activității bolii; sunt localizate la suprafața de extensie a antebrațului, pe membrele inferioare, la nivelul mâinilor sau degetelor. Unele leziuni vasculitice se însoțesc de ulceratii, dar altele sunt de tip purpuric, palpabile. La biopsie leziunile purpurice relevă o aneigtă leucocitoclastică.

În același context se poate întâlni aspect de *livedo reticularis*, în special la membrele inferioare și în jurul genunchilor. Livedo este datorită vasculitei vaselor mici și poate preceda, la unii bolnavi, apariția gangrenei. *Ulcerul în regiunea maleolară* este similar cu cel întâlnit în PR.

Se pot întâlni în LES *diverse alte tipuri de manifestări cutanate*, mai puțin specifice: edem periorbital, urticarie, eritem multiform, leziuni buloase, edem angioneurotic, echimoze și peteșii (prin vasculită sau trombocitopenie), lupus profundus sau paniculită. O parte din acestea exprimă o stare de *fotosensibilitate*. Bolnavii cu anticorpi anti Ro au fotosensibilitate crescută.

*Leziunile mucoase* (40%) sunt relativ comune în LES, pot însoți sau nu pe cele cutanate. Mai frecvente sunt ulceratiile – frecvent asimptomatice, la nivelul palatului moale și dur, pe mucoasa nazală. Leziunile de la nivelul septului nazal pot conduce la perforatii. A fost semnalată și o traheită ulceronecrotică.

**IV. Manifestări pleuro-pulmonare** (vezi și cap. “Determinări pulmonare în boli sistемice”).

Afectarea pleurală și/sau pulmonară în LES pot fi prezente în absența manifestărilor cutanate sau articulare ale bolii și pot apărea ca primă expresie a LES.

*Revărsatul pleural*, moderat, serocitrin sau serohemoragic apare la 40% din pacienți. Lichidul pleural are caractere de exsudat, are citologie nespecifică (predomină limfocitele) și uneori celule LE. Pleurezia are evoluție regresivă în 1-3 săptămâni, cu posibile sechele pleurale.

*Determinările pulmonare* în LES pot fi de tipul pneumonitei acute lupice (10%), pneumopatiei interstițiale fibrozante (foarte rare) și pneumonitelor bacteriene și fungice (în special la bolnavii sub tratament corticosteroid).

*Pneumonita acută lupică* se caracterizează prin dispnee, durere pleurală, tuse și eventual spute hemoptoice și raluri umede bazale. Radiologic se evidențiază infiltrate bazale, clasic cu aspect de atelectazie lamelară, asociate cu supradenivelarea și fixarea diafragmului.

Examenul anatomic relevă leziuni de alveolită acută cu posibile membrane hialine și edem interstițial; leziunile trebuie deosebite de pneumonitele infecțioase.

*Pneumopatia interstițială fibrozantă* realizează un tablou de boală interstițială difuză subacută, cu alterarea principală a capacității de difuziune. Se

întâlnește extrem de rar în LES, spre deosebire de alte colagenoze; prognosticul său este nefavorabil.

**V. Manifestări cardiace.** LES poate afecta morfologic pericardul, miocardul, endocardul și coronarele; expresia clinică a acestor afectări este relativ rară (25% din bolnavi).

*Pericardita* poate fi minimă, cu frecături pericardice relativ fugace, sau lichidiană, cu aspect tipic clinic, radiologic, electrocardiografic și ecocardiografic. Rareori poate apărea tablou de tamponadă pericardică. Evoluția către pericardită adezivă este posibilă, dar foarte rară. Lichidul pericardic, exsudat, are numeroase celule LE. Afectarea pericardică poate fi simptomatică.

*Miocardita lupică* rămâne frecvent subdiagnostică, datorită manifestărilor nespecifice. Pot fi prezente numai tahicardie, galop, anomalii electrocardiografice (alungire interval PR sau modificări ST nespecifice) sau mai rar aritmii și cardiomegalie.

*Endocardită lupică* (Libman-Sacks) este rar diagnosticată; ea afectează valva mitrală sau tricuspidiană și poate fi suspectată în cazul apariției unor sufluri sistolice recente, excluzându-se endocardita infecțioasă și suflurile „inocente”. Endocardita verucoasă este prezentă la necropsie, la aproape toți bolnavii. În mod obișnuit vegetațiile se găsesc în apropierea marginii valvei și constau în acumularea de complexe imune, celule mononucleare, corpi hematoxiliniici, fibrina și trombi plachetari. Dacă se suprapune o endocardită bacteriană, valva respectivă va fi afectată suplimentar.

*Afectarea coronară în LES* poate fi expresia unei vasculite lupice sau unei ateroscleroze coronare accelerate, morfologic relativ frecvent întâlnită la pacienții tratați, peste 1 an, cu corticosteroizi. Se pot găsi, ca semn de boală coronară, numai modificări electrocardiografice de ischemie miocardică sau anomalii de perfuzie scintigrafică. Infarctul de miocard, moartea subită, prin afectare coronară, au fost semnalate în LES, la persoane tinere.

**VI. Manifestări vasculare.** *Fenomenul Raynaud* apare la aprox. 20% din bolnavi și poate preceda cu mai mulți ani dezvoltarea LES multisistemice. Manifestările clinice sunt tipice, dar în cazurile severe pot apărea gangrene digitale. Răspunsul terapeutic este bun la corticoizi, ciclofosamidă, spre deosebire de fenomenul Raynaud din sclerodermie.

La aprox. 10% din cazuri apar *tromboflebite*, uneori recurente, ca și *ocluzii arteriale*, pe arterele periferice sau cerebrale. Episoadele vasculare trombotice – cu diverse localizări – sunt evident mult mai frecvente la pacienții cu anticoagulant lupic, decât la cei fără această anomalie.

*Purpura trombotică trombocitopenică* (PTT) a fost semnalată foarte rar la pacienții cu LES.

*Hipertensiunea arterială* se poate datora tratamentului cu glucocorticoizi sau afectării renale în cadrul bolii.

**VII. Manifestări gastrointestinale.** Bolnavii cu LES au, relativ frecvent, tulburări digestive nespecifice (anorexie, greață, vărsături), dependente în parte, de medicația administrată. Unele tulburări gastrointestinale au un grad de specificitate, demonstrat de verificările anatomice.



Cea mai comună manifestare gastrointestinală este *durerea abdominală*; la majoritatea pacienților însă ea este asociată unei alte afecțiuni digestive, nelegată de LES. Cauza durerii abdominale din LES nu este bine precizată. Unii pacienți cu dureri au arterită mezenterică, verificată arteriografic. Leziunile de vasculită se pot manifesta însă prin ulcere ileale sau colonice, care pot perfora, producând tablou de abdomen acut. Enterita regională, cu eroziuni și ulcerări ale mucoasei intestinale, pot fi de asemenea, la originea durerilor abdominale.

*Ascita* de volum mic, a fost semnalată la 4% din bolnavi; ea poate fi adezivă și asociată cu enteropatie cu pierdere de proteine și hipoalbuminemie.

*Disfagia*, mult mai rară decât în sclerodermie, apare datorită diminuării peristaltismului esofagului inferior sau secundar unor ulcerări.

*Pancreatita*, de asemenea rară, coexistă cu alte localizări în evoluție ale LES. Creșterea amilazelor serice este nespecifică pentru că nivelul mare al acestora poate apărea și în afara pancreatitei.

*Hepatomegalia* ar fi prezentă la 30% din bolnavii cu LES, dar rareori se însoțește de tulburări clinice sugerând o afecțiune hepatică. La 1/3 din bolnavii cu LES activ multisistemic, se pot găsi creșteri serice ale enzimelor hepatice. Antiinflamatoarele nesteroidiene pot produce însă o creștere a SGOT, SGPT, LDH și fosfatazei alcaline. Biopsia hepatică la bolnavii cu afectare hepatică clinică sau cu anomalii enzimatice relevă leziuni de hepatită cronică activă, hepatită granulomatoasă, încărcare grasă. Există astfel în LES o discrepanță între aspectul clinic și de laborator și modificările morfologice.

**VIII. Ganglioni limfatici, splină, timus.** *Splenomegalia* moderată este prezentă la 20% din pacienți, mai ales la copii. Se poate însoți sau nu de anemie hemolitică. Leziuni arteriolare splenice „în bulb de ceapă“ sunt de asemenea prezente la 15% din cazuri.

*Adenomegalie moderată*, generalizată sau localizată la 1-2 grupe ganglionare, este prezentă la 50% din cazurile de boală activă. Limfadenopatia este mai frecventă la copii și tineri, decât la adulți.

Afectarea timusului este posibilă, ca timom sau miastenia gravis; uneori LES apare după timectomie.

**IX. Manifestări ale sistemului nervos.** Afectarea sistemului nervos este frecventă în LES, iar manifestările sale clinice și biologice extrem de diverse. Un aspect deosebit îl constituie dificultatea stabilirii etiologiei funcționale sau organice a anomaliilor, încadrarea lor în boala lupică, stabilirea caracterului activ sau inactiv și stabilirea altor cauze ale acestor manifestări.

Dintre *manifestările neuropsihice* cu caracter funcțional sunt semnalate: depresia, mania/hipomania, anxietatea, tulburările afective, de personalitate și comportament. Dintre *manifestările cu caracter organic* se remarcă: psihoza, tulburările cognitive, cefaleea, convulsiile; neuropatiile, accidentele vasculare cerebrale, sindromul organic cerebral, coma, meningita, mielita transversă, paralizările și tulburările de mers.

*Neuropatia periferică* se întâlnește la aprox. 14% din bolnavi; ea poate fi senzitivă sau senzitivo-motorie și este de obicei asimetrică (mononevrita

multiplă). Coexistă cu alte elemente de LES activ. La majoritatea pacienților tratamentul corticosteroid duce la retrocedarea gradată a tulburărilor, în afara situațiilor când afectarea nervoasă periferică este produsă prin vasculită (vasculopatia vasa nervorum).

*Nervii cranieni* pot fi de asemenea afectați, în contextul unei boli active sau altor manifestări neuropsihice. Pareza facială, ptoza, diplopia, nevrita optică, frecvent regresive, pot fi produse de LES.

*Afectarea sistemului nervos central (SNC)* este mai frecventă și mai severă decât a sistemului nervos periferic.

*Accesele convulsive*, în absența insuficienței renale, HTA, se produc la 15% din bolnavii cu LES; ele pot îmbrăca aspect de grand mal, petit mal, accese temporale. Pot apărea de la începutul bolii și pot persista timp de mai mulți ani, chiar în absența elementelor de boală activă.

*Organic brain syndromes (OBS)* se caracterizează prin tulburări de orientare, percepție, memorie și ale funcțiilor intelectuale; uneori îmbracă aspect de psihoză organică acută, fulminantă. Recuperarea completă sau cu minime tulburări reziduale a OBS este posibilă, deși OBS este o manifestare de LES sever și coincide cu o boală multisistemică.

*Cefalee severă* apare cu o oarecare frecvență în lupus; ea se poate asocia cu convulsii, OBS, sau poate fi un sindrom izolat (aspect migrenos), înaintea dezvoltării altor manifestări clinice de LES, dar cu modificări serologice prezente. Cefaleea dispare după tratament cortizonic.

*Anomalii ale lichidului cefalorahidian* sunt prezente la 32% din bolnavii cu manifestări neurologice sau/și psihiatrice. Uneori ICR poate sugera un proces infecțios. La 1/2 din bolnavi proteinele sunt crescute în LCR, iar citologia este necaracteristică (limfocite, hematii); fracțiunea C<sub>4</sub> a complementului este scăzută.

*Electroencefalograma* este frecvent anormală în timpul episoadelor de tulburări neuropsihiatrice, dar anomalii minore de EEG, difuze sau focale, se pot găsi și în LES fără afectarea SNC.

Modificările morfologice în SNC sunt în principal de tip vasculitic, cu necroză fibrinoidă și proliferări intimale; se întâlnesc, mai ales la bolnavii cu convulsii, microinfarcte, hemoragii intracerebrale, hemoragie subarahnoidiană. Studiile de imunofluorescență arată depuneri de IgG și C<sub>3</sub>, la nivelul plexurilor coroide.

**X. Manifestări renale.** LES afectează rinichiul în aproape toate cazurile. Proteinuria persistentă este semnul clinic cel mai frecvent de nefrită lupică; ea se asociază variabil cu hematurie, leucociturie și cilindurie. Studiile în imunofluorescență ale biopsiilor renale sau post mortem, arată depozite de imunoglobuline sau complement la aproape toți bolnavii. Cu toată urmărirea de laborator atentă, la aproape 30% nu se constată anomalii urinare. Stabilirea tipului și severității afectării renale sunt foarte importante, deoarece de ele depinde prognosticul și implicațiile terapeutice.

Au fost identificate și acceptate (clasificarea OMS) 6 tipuri morfologice de afectare renală în LES, clasificarea efectuându-se pe baza datelor de

microscopie, imunofluorescență și microscopie electronică. Tipul și severitatea modificărilor morfologice renale par a nu avea o relație strânsă cu alte manifestări de LES, care pot fi ușoare sau severe; ele vor fi prezentate sumar.

1. *Aspect normal la PBR* (puncție biopsie renală).

2. *Nefrita lupică mezangială* (tip II A și II B) este o formă de afectare renală minimă; nu are expresie clinică, bolnavii pot avea examen urinar normal sau proteinurie și hematurie minime, tranzitorii.

Histologic glomerulii pot fi optic normali sau au creșteri minime, neregulate, ale celulelor mezangiale. Diagnosticul depinde de demonstrarea prezenței IgG și C<sub>3</sub> în mezangiu sau în pereții capilarelor.

Există posibilitatea trecerii de la nefrita mezangială minimă, la o altă formă (de ex. proliferativă), dar în LES corect tratat modificările histologice nu evoluează.

3. *Nefrita lupică proliferativă focală* (sau focală medie) se manifestă prin proteinurie, microhematurie și excepțional prin sindrom nefrotic și/sau insuficiență renală. LES este de regulă activ, adesea febril și cu determinări extrarenale severe.

Histologic, nefrita focală se caracterizează prin proliferarea segmentară a unor ghemuri glomerulare, altele rămânând normale. La microscopia optică peste 50% din glomeruli sunt afectați, cu proliferare segmentală, dar la unii există și o proliferare mezangială. Imunofluorescența arată depunere de imunoglobuline și C<sub>3</sub> în mezangiu la toți glomerulii; depuneri electronodense se găsesc în microscopia electronică, în mezangiu, și uneori subendotelial, subepitelial și în membrana bazală (MB).

Tratamentul cu corticosteroizi în doză adecvată controlează acest tip de determinare renală, cu normalizarea examenului de urină. Progresia către o nefrită difuză proliferativă este posibil, dar improbabilă dacă se obține remisiunea clinică și serologică a LES.

4. *Nefrita lupică proliferativă difuză* este o formă de afectare renală severă, cu evoluție sclerozantă și spre insuficiență renală. Aspectul clinic este de proteinurie moderată sau sindrom nefrotic și insuficiență renală ușoară, până la severă. Hipertensiunea arterială este variabil prezentă. În cazul lupusului activ se găsesc anticorpi anti-ADN nativ și scăderea valorilor C<sub>3</sub> și C<sub>4</sub>.

Leziunile histologice proliferative sunt inegale, dar se găsesc la toți glomerulii; scleroza glomerulară poate fi prezentă sau absentă la biopsia inițială. Modificările glomerulare sunt variate: necroză fibrinoidă, proliferare endocapilară, semilune, resturi nucleare, corpi hematoxilini, trombi hialini. Se pot de asemenea găsi markeri de boală interstițială activă, cu infiltrat celular interstițial și leziuni epiteliale tubulare acute.

Datele de imunofluorescență arată depuneri de imunoglobuline și complement în mezangiu, în peretele capilarelor, de-a lungul membranelor bazale tubulare și chiar în interstițiu. Depozite electronodense se găsesc la toți glomerulii, în mezangiu, în ariile subendoteliale și subepiteliale și în MB.

Prognosticul acestui tip de nefrită lupică s-a îmbunătățit substanțial, după aplicarea metodelor moderne de tratament ale LES și insuficienței renale

(peste 80% supraviețuire la 5 ani); el depinde, în afară de tratament, de gradul de activitate și de scleroză a leziunilor nefritice.

5. *Nefrita lupică membranoasă* realizează un tablou de sindrom nefrotic, cu sau fără microhematurie; sindromul nefrotic poate fi persistent și poate avea o slabă progresiune spre insuficiență renală în 10-15 ani.

Manifestările serologice de activitate a LES pot fi absente, chiar în prezența nefritei membranare, iar nivelele C<sub>3</sub> pot fi normale sau scăzute.

Aspectul histologic este similar cu cel al glomerulonefritei membranoase idiopatice, cu îngroșarea considerabilă a MB glomerulare. La imunofluorescență se găsesc imunoglobuline de-a lungul MB și subepitelial.

Prognosticul nefritei lupice membranoase este în general bun; sub tratamentul corect al LES tranziția spre o nefrită proliferativă difuză este posibilă, dar foarte rară.

6. *Nefrita lupică sclerozantă* reprezintă stadiul final al nefritei proliferative și uneori al nefropatiei membranare lupice.

În LES, poate să apară o *nefropatie interstițială*, obiectivată histologic la aprox. 50% din bolnavi. Ea se întâlnește, mai frecvent, în nefrita lupică proliferativă difuză și mai rar în cazurile fără afectare glomerulară. Determinarea interstițială poate fi apreciată numai la explorarea funcțională renală și uneori se prezintă ca o acidoză tubulară renală.

Leziunile histologice sunt de tipul infiltratului celular, difuz sau focal, cu alterări tubulare (atrofii tubulare), scleroză arteriolară și variabil fibroză interstițială.

Bolnavii cu LES sunt mai susceptibili la infecții (inclusiv urinare), care sunt recidivante și pot influența evoluția bolii. Complicațiile renale pot fi favorizate și de utilizarea AINS care pot produce azotemie, proteinurie și insuficiența renală.

Prognosticul bolnavilor cu nefrită lupică s-a îmbunătățit în ultimii ani datorită unei recunoașteri precoce (prin biopsie renală) și tratamentului corespunzător (imunosupresie eficientă).

**Anomaliile menstruale și sarcina.** Bolnavele cu LES au anomalii ale ciclului menstrual, prin boală sau prin tratament corticosteroid, dar perioadele menstruale reapar în cazul remisiunii bolii și reducerii dozelor de corticosteroizi. LES poate fi declanșat de sarcină, sau boala poate fi exacerbată de sarcină sau imediat post partum. Se pare că paciențele cu exacerbare în timpul sarcinii și post partum, au boală renală activă și LES cu 6 luni înainte de sarcină.

Avortul spontan și nașterea prematură sunt comune la paciențele cu LES activ, netratat. Sarcina se desfășoară normal, la paciențele cu boală bine controlată și care iau mai puțin de 15 mg prednison/zi, cel puțin 6 luni înainte de concepție.

Avortul terapeutic are valoare relativ mică în LES, pentru că poate determina exacerbarea bolii. Ca metode contraceptive sunt permise dispozitivele intrauterine, iar contraceptivele orale sunt contraindicate.

## EXPLORĂRI PARACLINICE

### 1. La bolnavii cu LES activ sunt prezente multiple modificări hematologice.

*Anemia* normocitară, normocromă, prin întârzierea hematopoiezei, este cea mai frecventă formă de anemie; ea poate fi însă relativ severă, cu hematocrit sub 30%, la 1/2 din bolnavi. La 10% din cazuri se găsește o anemie hemolitică cu test Coombs pozitiv, deși acest test poate fi pozitiv, ca o anomalie serologică izolată, fără elemente de hemoliză. Anemia se poate datora de asemenea insuficienței renale, hemoragiilor, dietei, medicației administrate sau, cel mai frecvent, asocierii mai multor cauze.

Clasică este *leucopenia* moderată, sub 4000 leucocite/mm<sup>3</sup>, cu limfopenie absolută în boala activă. Leucopenia apare prin mecanism imun, dar poate fi datorată și medicației utilizate și disfuncției medulare. Limfopenia (mai puțin de 1500 limfocite/mm<sup>3</sup> în special scăderea celulelor T supresoare) se observă în cursul perioadelor de activitate ale bolii. Leucocitoza este mai ales prezentă în caz de infecții asociate sau în cursul corticoterapiei.

*Trombocitopenia* moderată, în jur de 100 000 mm<sup>3</sup> se găsește la aproape 1/3 din bolnavi; rareori este severă și însoțită de purpură. La majoritatea bolnavilor cu LES, chiar fără trombocitopenie, se găsește un factor antiplachetar la suprafața trombocitelor.

*Anticoagulantul lupic* poate fi identificat prin prezența alungirii timpului de protrombină și a timpului parțial de tromboplastină, dar cu valori normale ale timpului de sângerare și coagulare. Nu se asociază cu sângerarea decât atunci când este prezentă trombocitopenia. Se știe că există o relație semnificativă între anticoagulantul lupic și tromboză; trombozele arteriale și venoase, infarctul cerebral, trombocitopenia, sunt mai frecvente la pacienții cu anticoagulant lupic. El dispare după doze mari de corticosteroizi.

Se pot evidenția de asemenea inhibitori care inactivează specific factori de coagulare (II, VIII, IX, XII); aceste anomalii pot explica sângerările majore care apar la biopsii sau la alte intervenții chirurgicale.

*Testele serologice fals pozitive pentru sifilis* sunt prezente la 25% din bolnavi; această anomalie este mai frecventă la pacienții care au anticoagulant lupic și este probabil ca anticoagulantul lupic să se dezvolte ca anticorpi (IgG) împotriva fosfolipidelor, necesare pentru coagulare (anticorpi anticardiolipinici). Testele pentru sifilis sunt fals pozitive pentru că antigenele folosite în teste sunt fosfolipide.

*VSH* este crescută la aproape toți bolnavii cu LES; în general se corelează cu activitatea bolii, putând reveni la normal în perioadele de boală inactive.

**2. Anomalii imunologice.** LES este o boală caracterizată prin anomalii complexe ale sistemului imun. Aceste anomalii se manifestă primar prin prezența de mai multe tipuri de autoanticorpi în ser, dintre care cea mai mare semnificație clinică o au anticorpii împotriva antigenelor nucleare. Anomaliile

imunologice din lupus sunt mai pronunțate în boala activă și sunt mai șterse sau absente când boala este inactivă. Identificarea anomaliilor imunologice constituie un element esențial în diagnosticul LES.

a) *Fenomenul LE și celula LE.* Celulele LE au fost puse în evidență pentru prima oară de către Hargraves în măduva hematopoietică a bolnavilor cu LES. Ele sunt polinucleare care au fagocitat corpii LE.

Formarea celulelor LE se desfășoară în mai multe etape, care au putut fi studiate cu ajutorul microscopiei în contrast de fază. Aceste etape se pot astfel sintetiza:

– *Factorul seric* (factorul lupic sau factor Hargraves) este constituit din anticorpi antidezoxiribonucleoproteină; acesta acționează asupra nucleului unui leucocit polinuclear, determinând leziuni, în principal depolimerizarea acidului dezoxiribonucleic, traduse microscopic prin ștergerea rețelei cromatine și aspectul omogen al nucleului. Alterările concomitente ale citoplasmei permit expulzarea masei nucleare omogene, numită și corp LE.

– *Corpul LE*, ca urmare a unui fenomen chemotactic, este înconjurat de PN viabile, rezultând fenomenul rozetei LE.

– *Fagocitarea corpului LE de către un PN* duce la constituirea celulei LE. Ea are o morfologie caracteristică care-i permite identificarea relativ ușoară; în concavitatea nucleului unui PN se găsește o foarte voluminoasă incluziune omogenă, colorată în roz-siclamen cu hematoxilineosină. Formarea celulelor LE reclamă prezența de AC reactivi cu ADN-histonă și complement.

Celulele LE sunt prezente la aprox. 80-85% din bolnavii cu LES; în perioadele de remisiune a bolii, celulele LE scad ca număr sau pot fi absente. Ele pot fi prezente sporadic, la un mic procent de bolnavi cu PR, în special sindrom Felty, sindrom Sjögren, polimiozită-dermatomiozită.

b) *Imunitatea umorală și celulară.* LES este caracterizat prin producerea unui mare număr de autoAc. Ei pot fi împărțiți în două clase: autoAc care nu sunt specifici pentru un țesut și reacționează cu Ag prezente în mai multe țesuturi și organe (de ex. autoAc față de Ag nucleare și citoplasmatic); autoAc care sunt specifici pentru un țesut de exemplu autoAc față de elementele sistemului hematopoietic (eritrocite, leucocite, trombocite) sau autoAc față de Ag specifice de țesut (tiroidă, ficat, mușchi etc.).

Lista antigenelor celulare din LES față de care pot să reacționeze Ac este extrem de mare (tabelul II).

Pentru LES, au valoare extrem de importantă sub raportul specificității, prezența de Ac anti ADN dublu catenar, dar și prezența de Ac anti Sm, SS-A, SS-B, subgrupe de Ac anti ARN. Unii Ac au reacții încrucișate cu mai mult decât un Ag (ADN și cardiolipină sau IgG și nucleoproteină).

c) În LES există *modificări ale proteinelor serice*, ele reflectând perturbarea imunității.

Electroforeza proteinelor serice evidențiază o creștere a globulinelor, în special a gamaglobulinelor și o scădere a albuminelor, mult mai pronunțată la bolnavii cu sindrom nefrotic.

TABELUL II

## Lista antigenelor celulare din LES

<i>Antigene</i>	<i>Comentarii</i>
<b>Nucleare</b>	Prezenți la majoritatea, dar nu la toți
ADN nativ (dublu catenar)	Specifici în LES
ADN denaturat (simplu catenar)	Pot reacționa încrucișat cu ADN dublu catenar.
Histone H1, H3-H4	Titruți înalte în LES; titruri joase și în alte boli LES
Histone H2A-H2B	Mai frecvent în LES indus medicamentos
Sm	La o minoritate de pacienți cu LES, dar negăsit la alți pacienți
Ribonucleoproteină nucleară	Găsiți în LES, dar titruri mari sunt în boala mixtă de țesut conjunctiv
Antigene nucleolare	Sclerodermie, LES, sindrom Sjögren
SS-B (La, Ha)	Sindrom Sjögren, LES
SS-a (Ro)	Sindrom Sjögren, LES
Antigenul nuclear al celulelor proliferante	LES
<b>Citoplasmatic</b>	Mai puține informații legate de ele
Ribonucleoproteina ribozomală	LES
Mitocondrie	Ciroza biliară primitivă, LES
Antigene microsomale	Hepatita cronică activă, cancer
Lizozom	LES
ARN mono-catenar, ARN <sub>i</sub>	LES
SS-B și SS-A	Sindrom Sjögren, LES
<b>Determinanți ai membranelor celulare</b>	Comuni în LES
hematii	Pot apărea fără hemoliză importantă
celule albe	Granulocite, celule T și B
trombocite	În mod comun fără trombocitopenie
Lipomodulină	LES, poliartrită reumatoidă
Receptori	Insulină, IL-2, altele
Ia	Interferează cu funcțiile imune
<b>Altele</b>	
Proteine intracelulare de suport și ale fusului mitotic	LES și alte boli reumatice
Imunoglobuline	Artrita reumatoidă juvenilă, poliartrita reumatoidă, sindrom Sjögren
Fosfolipide (cardiolipina)	Pot reacționa încrucișat cu ADN

Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor serice prin imunodifuzie, arată o creștere variabilă a tuturor imunoglobulinelor, în special IgG și IgM. Crioglobulinele și tipul mixt IgG-IgM sunt crescute la aprox. 10% din bolnavi.

Factorul reumatoid este prezent la aprox. 15% din cazurile cu LES, iar nivelele complementului seric sunt de obicei scăzute, în special în afectarea renală. Complexele imune circulante sunt de obicei crescute.

d) În LES există și *alterări ale imunității induse celular*. Studiile inițiale în LES s-au referit la testele cutanate de hipersensibilitate încrucișată la antigene comune ca: tuberculină, streptochinază, streptodornază etc., ca și la anti-

genele nucleare, ca de exemplu ADN. Răspunsul *in vitro* al limfocitelor de la pacienți cu LES la mitogene, ca fitohemaglutinina a fost găsit scăzut sau normal. Folosind antigene nucleare pentru transformarea limfocitelor s-au găsit răspunsuri variabile. S-a crezut că aceste situații confuze despre imunitatea celulară pot fi clarificate prin studierea concentrației și proporțiilor de celule B și T în sângele periferic. Inițial s-a constatat că celulele B sunt crescute și celulele T scăzute. Studii ulterioare au arătat importanța unor auto-anticorpi circulanți, în special antilimfocitari, care în aparență sunt capabili să reacționeze cu limfocitele atât *in vivo* cât și *in vitro* dând numărătoare falsă pentru celulele B. Nivelul anticorpilor antilimfocitari fluctuează cu activitatea bolii.

Numărul de limfocite B din sânge este normal, dar există hiperactivitatea lor. *In vitro* produc nivele anormale de imunoglobuline, în absența stimulilor exogeni. Anticorpii produși spontan arată activare policlonală, unii dintre ei sunt autoanticorpi, alții reactivi cu antigeni non „self”. Este posibil ca producția de anticorpi să nu fie strict policlonală și să fie disproporționată producția de autoanticorpi împotriva unor constituenți „self” – nucleul celular.

Numărul de limfocite T periferice este scăzut, mai ales subpopulația T supresoare. Numărul celulelor T helper este mai puțin afectat. Funcțional ele sunt hiperactive. La bolnavii cu LES se găsește un număr de limfocite T circulante purtătoare de antigen Ia, – caracteristică fenotipică asociată cu activarea limfocitelor T. A fost intens studiată funcția limfocitelor T supresoare. S-a constatat că în boala activă limfocitele T, de cele mai multe ori, sunt incapabile de inhibare prin mitogen sau diferențiere și proliferare a limfocitelor B, sau răspunsuri proliferative ale altor limfocite T. Defectul rezultă din incapacitatea de generare a semnalelor supresive a limfocitelor T și nu în răspunsul celulelor la alte semnale.

## LUPUSUL INDUS DE MEDICAMENTE

O serie de medicamente pot determina un sindrom lupus-like, manifest clinic sau numai prin apariția anticorpilor antinucleari. Medicamentele implicate pot de asemenea să agraveze un LES preexistent. Lupusul indus de medicamente apare mai frecvent la bărbați.

Lista medicamentelor care pot induce un sindrom lupic este mare (tabelul III) dar mai importante sunt: hidralazina, procainamida, izoniazida, alfa metildopa, fenitoina sau alte anticonvulsivante, clorpromazina. Penicilinele, sulfonamidele, tetraciclina, sărurile de aur, anticoncepționalele orale pot mai de grabă să agraveze un LES preexistent.

Tabloul clinic constă în subfebră, mialgii, rash, eventual serozită; deteriorările renale și neurologice sunt neobișnuite. Nu există diferențe între manifestările clinice lupice, produse de diversele medicamente. La marea majoritate a pacienților simptomatologia clinică se remite după întreruperea administrării medicamentului.



TABELUL III

## Medicamentele implicate în producerea unui sindrom lupus-like

Cardiovasculare:	Procainamidă
	Chinidină
Antihipertensive:	Hidralazină
	Metildopa
	Reserpina
Antimicrobiene:	Izoniazidă
	Penicilină
	Sulfonamide
	Griseofulvin
	Streptomicină
	Tetraciclină
	Nitrofurantoină
Anticonvulsivante:	Fenitoină
	Nefentoin
	Ethosuximid
	Primidone
Antitiroidiene:	Propil tiouracil
	Metil tiouracil
Psihotrope:	Clorpromazină
	Carbonat de litiu
Diverse:	D-penicilamină
	Contraceptive orale
	Fenil butazonă
	Săruri de aur
	Allopurinol

Tabloul serologic este asemănător cu cel al LES, în timp ce serologia poate prezenta anomalii timp de 1 an. Anticorpilor antihistone se găsesc la 95% din bolnavii cu lupus indus medicamentos. Astfel, procainamida determină apariția de anticorpi anti H2A și H2B, în timp ce hidralazina induce formarea de H1 și H3H4 antihistone. Cu toate că anticorpilor anti ADN monocatenar se evidențiază mai frecvent după tratamentul cu izoniazidă, pot apărea și anticorpi anti ADN nativ. Complementul seric este normal.

Patogenia sindromului reflectă interacțiunea între gazdă și medicament. S-a sugerat că persoanele care dezvoltă un sindrom lupus-like după medicamente, ar avea o „diateză lupică” sau ar fi predispuși genetic. Astfel s-a demonstrat o strânsă asociație între lupusul indus de hidralazină și HLA-DR; el apare numai la persoanele cu acetilare hepatică lentă a medicamentului, viteza acetilării fiind determinată genetic.

## DIAGNOSTIC

**Diagnosticul pozitiv** de LES a ajuns un diagnostic comun și relativ ușor, în cazurile tipice: femeie tânără cu subfebrilitate, poliartralgie persistente, erupție în fluture și o afectare viscerală (nefrită, pleurezie, anemie etc.). Aso-

ciația poliartrită și manifestări cutanate este extrem de sugestivă. În formele severe de boală, cu afectare multisistemică, deseori diagnosticul se impune, mai ales în prezența manifestărilor cutanate. Când manifestările clinice sunt izolate (glomerulonefrită aparent primitivă, pericardită sau pleurezie, tulburări neurologice etc.) diagnosticul pozitiv se bazează în principal pe explorările paraclinice, care trebuie efectuate la orice suspiciune de boală.

În scopul ușurării diagnosticului de LES și pentru necesități de clasificare, Asociația Americană de Reumatologie a elaborat criterii, unanim acceptate. Criteriile ARA revizuite în 1982, prevăd că diagnosticul de LES poate fi formulat dacă sunt prezente 4 din cele 11 criterii, identificate simultan sau seriat, după un interval de observații și urmărire (tabelul IV).

**Diagnosticul diferențial** al LES include boli extrem de numeroase și relativ disparate (tabelul V).

TABELUL IV

## Criteriile ARA (revizuite 1982) pentru clasificarea LES

1. Rash malar	Eritem fix, plat sau reliefat pe eminentele malare cu tendința de limitare la nivelul șanțului nazo-labial
2. Rash discoid	Pete eritematoase cu descuamare cheratozică și astuparea foliculilor; cicatrice atrofică pe leziuni vechi
3. Fotosensibilitate	Rash cutanat după expunere la soare, observată de pacient și de medic
4. Ulcerații orale	Ulcerații orale sau nasofaringiene nedureroase, observate de medic
5. Artrită	Artrită neerozivă la 2 sau mai multe articulații periferice, caracterizată prin sensibilitate, tumefacție sau lichid
6. Serozită	a) Pleurită – istoric de durere pleuritică sau pleurală sau revărsat pleural demonstrat b) Pericardită – documentată ECG sau prin frecătură sau prin identificarea de lichid pericardic
7. Anomalie renală	a) Proteinurie persistentă peste 0,5 g/24 ore sau peste 3+ sau b) Cilindri celulari: hematici, granuloși, tubulari, micști
8. Afectare neurologică	a) Convulsii – în afară de medicamente sau tulburări metabolice cunoscute (uremie, cetoacidoză, tulburări electrolitice) sau b) psihoză
9. Anomalii hematologice	a) Anemie hemolitică sau b) leucopenie sub $4\,000/\text{mm}^3$ la 2 sau mai multe determinări sau c) limfopenie sub $1\,500/\text{mm}^3$ sau d) trombocitopenie sub $100\,000/\text{mm}^3$
10. Anomalii imunologice	a) Celule LE + sau b) Anticorpi anti ADN nativ în titru anormal sau c) Anticorpi anti Am sau d) Teste pozitive pentru sifilis (timp de 6 luni)
11. Anticorpi antinucleari	Titru anormal de anticorpi antinucleari, determinați prin imuno-fluorescență sau orice altă metodă, în afară de cele cunoscute de a fi asociate cu lupus indus asocierii de medicamente.

TABELUL V

## Boli care pot intra în diagnosticul diferențial al LES

Poliartrita reumatoidă	Sifilisul secundar
Boala mixtă de colagen	Purpura Henoch-Schönlein
Scleroza sistemică	Sarcoidoza
Polimiozita	Linfom sau leucemie
Reumatismul articular acut	Miastenia gravis
Boala Raynaud	Septicemia bacteriană
Anemia hemolitică	Endocardita infecțioasă
Purpura trombocitopenică idiopatică	
Neutropenia autoimună	
Psihoza	
Glomerulonefrita	

Dificultățile diagnosticului rezultă din caracterul proteiform al manifestărilor clinice, precum și din faptul că boala tipică multisistemică, este rareori prezentă la debut. Întârzierile de diagnostic sunt numeroase, mai ales când este evidentă numai o determinare a bolii (pleurală, pericardică, renală, hematologică, articulară, neuropsihică etc.) și nu se efectuează explorări de laborator pentru decelarea anomaliilor imunologice.

În practică, probleme numeroase ridică diagnosticul diferențial între LES și PR. Câteva elemente pot ajuta diferențierea între cele două boli:

- vârsta: este mai tânără în LES (sub 40 ani) decât în PR (peste 40 ani);
- raportul femei/bărbați: este mai mare în LES (7/1) decât în PR (3/1);
- febra: este mai frecventă și mai mare în LES;
- redoarea matinală: este mai puțin marcată sau absentă în LES;
- sinovita: este mai puțin intensă în LES;
- eroziunile osoase: lipsesc în LES;
- erupțiile cutanate, alopecia și nefropatia; sunt prezente numai în LES;
- FR: este prezent numai la 20% dintre bolnavii cu LES și la 80% în PR;
- anticorpii antinucleari: prezenți la toți bolnavii cu LES și la 10% în PR;

- anticorpii anti-ADN dublu catenar și anti-Sm: prezenți numai în LES;
- complementul seric este scăzut în LES și normal sau crescut în PR.

Lupusul discoid trebuie de asemenea diferențiat de LES; el este prin definiție o afecțiune dermatologică și nu are modificări serologice de boală autoimună, cu determinări poliviscerale. Foarte rar, lupusul discoid poate evolua spre LES.

## EVOLUȚIE

LES se caracterizează prin puseuri evolutive și perioade de remisiune, desfășurându-se, în cele mai multe cazuri, pe parcursul a mulți ani; numai foarte rar boala este fulminantă și gravă, ducând la deces în câteva săptămâni.

Episoadele de activitate a bolii apar fie spontan, fie sunt declanșate de factori precipitanți ca infecții (adesea virale), stres emoțional, expunere la soare, sarcină, medicamente etc.

Remisiunile se pot produce spontan sau ca răspuns la tratament; ele pot dura luni sau ani.

## TRATAMENT

Tratamentul LES are drept obiective ușurarea simptomelor supărătoare pentru bolnav, controlul determinărilor pe diferite organe sau țesuturi și eventual prevenirea perpetuării dereglărilor imune. Nu există un tratament etiologic.

Tipul de tratament depinde în primul rând de severitatea și extensia LES, apreciată în principal prin neafectarea sau afectarea organelor majore. Aceasta impune o evaluare completă a bolnavului, clinică și paraclinică, inclusiv proceduri de diagnostic mai agresive (ex. PBR). Rezultatele tratamentelor anterioare trebuie de asemenea incluse în ecuația terapeutică.

**Măsurile generale de tratament** joacă un rol important, având în vedere caracterul undulant al evoluției bolii.

Trebuie evitate expunerile la soare sau la radiații ultraviolete, eforturile fizice deosebite, sportul de performanță, stresul psihoemoțional. Bolnavul și familia trebuie informate asupra naturii bolii, asupra măsurilor de protecție individuală care trebuie urmate, asupra medicației permise, precum și asupra condițiilor care duc la exacerbarea LES. În acest sens trebuie evitate contactul cu persoane care au infecții virale (în anotimpul umed și rece) și tratate corect infecțiile declarate. Sarcina trebuie evitată, cel puțin în etapa activă a LES.

Informarea pacientului asupra manifestărilor și caracterului bolii este esențială pentru recunoașterea cât mai rapidă a elementelor de activitate a LES, măsurile terapeutice fiind mai eficiente la începutul determinărilor sistemice.

Bolnavul cu LES trebuie să cunoască bine modul de administrare a medicației – uneori întinse pe ani de zile – dozele permise, medicamentele care se pot adăuga până la decizia medicului, principalele efecte adverse ale medicației.

În **tratamentul medicamentos** al LES se pot folosi: 1) antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS – aspirină, indometacin, diclofenac etc.); 2) antimalarice de sinteză; 3) preparate cortizonice; 4) imunosupresoare (citostatice). Pot fi de asemenea necesare: antihipertensive, antibiotice, antitrombotice sau alte mijloace terapeutice de excepție (danazol, vincristină, gamaglobuline hiperimune, plasmafereză).

Tipul de medicație și dozele se stabilesc în primul rând în raport cu extensia bolii, cu afectarea organelor majore.

*Febra, rashul și alte modificări cutanate, artrita și pleurezia pot fi controlate de regulă cu aspirină sau alte AINS, în doze uzuale. Tratamentul cu*

AINS necesită precauții, deoarece există unele preparate (ibuprofen, tolmetin, sulindac) ce pot provoca meningită aseptică. El trebuie urmărit pentru reacțiile adverse gastrointestinale, renale și hepatice. *Manifestările dermatologice*, cu excepția paniculitei, răspund mai bine la hidroxiclorochină; antimalaricele de sinteză pot fi active de asemenea în manifestările articulare care nu răspund corespunzător la AINS, datorită efectului lor antiinflamator și imunosupresiv.

Hidroxiclorochina se administrează în doze medii de 400 mg/zi, o perioadă de 3-4 săptămâni; ameliorarea simptomatologiei permite reducerea dozei la 200 mg/zi, eventual numai 5 zile pe săptămână sau 20 zile pe lună, o perioadă de 6-12 luni. Controlul oftalmologic la 3 luni este obligator, întrucât medicamentul produce modificări corneene și retiniene ireversibile. Alte reacții adverse includ: tulburări digestive, neuropatii periferice, miopatii, rush.

Dacă subfebrilitatea, artrita și serozita nu răspund la medicația antiinflamatorie anterior semnalată, se pot încerca doze mici de prednison (0,5 mg/kg/zi), pentru perioade limitate.

*Afectarea organelor majore:* boala hematologică, determinările pulmonare, cardiovasculară, renale, neurologice, impun *folosirea corticoterapiei în doze mari* (1-2 mg/kg/zi inițial, cu scădere ulterioară). Pentru bolnavii care nu răspund la dozele mari zilnice de prednison, este indicată pulse-terapia lunară cu metilprednisolon (500-1000 mg/zi, i.v., 3-6 zile consecutiv), urmată de administrarea de prednison p.o. (40-60 mg/zi, cu scădere rapidă până la atingerea dozei de întreținere). Metoda permite un control rapid al manifestărilor severe de boală și utilizarea ulterioară a unor doze zilnice mai mici de prednison, cu efecte adverse pe termen lung diminuate. În cursul pulse-terapii cu metilprednisolon pot apărea accidente cum ar fi: psihoza acută, convulsiile, creșterea TA, aritmii și chiar moarte subită. Aceste reacții adverse sunt foarte rare și pot fi evitate prin monitorizarea atentă a bolnavilor.

Pentru formele severe de lupus, care nu răspund suficient la tratamentul cu glucocorticoizi, este necesar tratamentul imunosupresiv (ciclofosamidă, azatioprina, ciclosporina) sau alte mijloace terapeutice de excepție (gamma-globuline i.v., anticorpi anti TNF $\alpha$ , terapie anti T etc.).

*Anemia hemolitică și/sau trombocitopenia* răspund de obicei la doze moderate de glucocorticoizi (prednison 0,75 mg/kg/zi) pentru perioade limitate (1-3 luni). Dacă trombocitopenia este rezistentă la terapia cu glucocorticoizi sau dozele de medicament folosite zilnic (sau în zile alterne) sunt prea mari pentru a menține numărul de trombocite minim 75 000/mm<sup>3</sup>, atunci se pot încerca alte alternative: ciclofosamidă, vincristină i.v. în doze mici, danazol sau de excepție splenectomie.

*Determinările renale în LES* necesită o abordare terapeutică specială, după evaluarea funcțională renală și optimă, după PBR. Nefrita mezangială sau cea proliferativă focală trebuie urmărite sub aspect evolutiv; cei mai mulți autori le tratează cu doze medii de corticosteroizi, o perioadă de câteva luni, urmărindu-se efectele de proteinurie, hematurie și funcția renală. Glomerulonefrita proliferativă difuză și nefrita membranoasă, chiar, cu limitare funcțională renală, urmează să primească glucocorticoizi, în doze mari (1-2 mg/kg/zi)

pentru o perioadă de 6-8 săptăm. Dacă nu se obțin în această perioadă rezultate semnificative se adaugă imunosupresoare de tipul ciclofosfamidei.

Se preferă în ultimul timp ciclofosfamida în puls terapie (8-20 mg/kg corp i.v.) sau aprox. 1 200-1 600 mg i.v. în 2-3 zile, următoarea administrare făcându-se după 4-6 săptămâni. Pulse-terapia cu ciclofosamidă se poate repeta lunar, timp de 6 luni, apoi intermitent la intervale mai mari, cu ocazia acutizărilor severe ale bolii, necontrolabile prin alte mijloace terapeutice. Medicamentul se poate administra și pe cale orală, în doză de 1,5-2,5 mg/kg/zi, o perioadă de câteva luni dar cu reacții adverse pe vezica urinară mai frecvente decât în administrarea intravenoasă. În timpul tratamentului cu ciclofosamidă se vor administra, de asemenea, în continuare doze medii-mici de corticosteroizi (sub 0,5 mg/kg/zi) zilnic sau în zile alterne. Există puține studii în care s-au utilizat ca agenți imunosupresori metotrexatul, nitrogen mustard și clorambucil. Aceștia s-au dovedit ineficienți în formele severe de boală. Plasmafereza poate reprezenta o modalitate terapeutică suplimentară, în cazul determinărilor renale severe.

Când bolnavii cu LES au boală renală avansată, cu insuficiență renală, mijloacele medicamentoase sunt depășite, fiind necesare dialize repetate și eventual transplantare renală.

*Manifestările neurologice* care reflectă vasculita cerebrală, trebuie tratate cu doze mari de glucocorticoizi (p.o. sau i.v.) și eventual ciclofosamidă administrată în puls terapie.

Pot fi necesare la unii bolnavi cu LES tratament antitrombotic (mai ales în caz de Ac. antifosfolipid), antihipertensiv (nefropatie cu HTA secundară), antiinfecțios (infecții bacteriene pe fond de imunosupresie).

*Terapia glucocorticoidă prelungită* care este terapia de fond a majorității bolnavilor cu determinări viscerale sau care nu au răspuns adecvat la medicația antiinflamatoare, este o cauză majoră de morbiditate în LES. Diabetul steroid, osteoporoza, necroza aseptică osoasă, ateroscleroza coronară accelerată, infecțiile bacteriene, sunt complicații frecvente ale corticoterapiei. Mai mult decât în alte boli de collagen, decizia de a institui sau de a intensifica corticoterapia, trebuie să fie analizată cu extremă grijă. Pentru mulți bolnavi cu LES cu manifestări viscerale, este de preferat o asociație de imunosupresoare + glucocorticoizi, ambele în doze mici, decât o terapie intensivă glucocorticoidă.

## PROGNOSTIC

Prognosticul LES, rezervat în urmă cu câteva decenii, când supraviețuirea la 5 ani era de numai 70%, s-a ameliorat în ultimii ani, în mod substanțial. În prezent la 5 ani rata de supraviețuire este de 92%, iar la 10 ani de 82%. Cele mai frecvente cauze de deces sunt reprezentate de infecții și de formele severe de nefrită lupică.

Creșterea procentului de supraviețuire se datorează atât mijloacelor terapeutice actuale (corticosteroizi, imunosupresoare, plasmafereză etc.) cât și faptu-

lui că prin mijloacele moderne de investigații, sunt diagnosticate forme incipiente sau forme ușoare și blânde de LES. Instruirea mai bună a bolnavilor cu LES, supravegherea lor regulată și difuziunea cunoștințelor științifice privind boala, la un număr mare de specialiști, au contribuit la ameliorarea prognosticului.

Unele elemente de prognostic necesită sublinieri:

1. Afectarea renală agravează mult prognosticul: când nefropatia lupică lipsește în primul an, rareori apare ulterior. Dintre formele histologice de boală renală, prognosticul cel mai rezervat îl are nefrita proliferativă difuză și într-o măsură mai mică nefrita membranoasă; când apare insuficiența renală, prognosticul este grav, dacă nu se aplică metodele moderne de tratament (hemodializa, transplant renal).

2. Afectarea neurologică face prognosticul rezervat, întrucât ea coexistă frecvent cu alte determinări (renale, hematologice etc.) și răspunde insuficient la corticoterapie.

3. Sarcina, ca și administrarea de contraceptive orale, pot constitui factori importanți de agravare a LES.

4. Lupusul iatrogen are un prognostic favorabil și încetarea administrării medicamentului în cauză, este urmată de ameliorare evidentă sau dispariția stigmatelor de boală.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BOUMPPAS D.T., CHROUSOS G.P., WILDER R.L. et al. – Glucocorticoid therapy for immune – mediated diseases: Basic and clinical correlates, *Ann. Intern. Med.*, 119:1 198, 1993.
- JACOB C.O., FRONE K. Z., LENIS G.D. et al. – Heritable major histocompatibility complex class II – associated differences in production of Tumor Necrosis Factor Alpha: Relevance to genetic predisposition to systemic lupus erythematosus, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 87: 1 233, 1990.
- KELLEY W., HARRIS E., RUDDY S., SLEDGE C. – Textbook of Rheumatology, fifth Edition – 1997.
- MC CARTY – FARID G.A. – Antiphospholipid antibodies in SLE, *Curr. Opin Rheumatol.*, 5:596, 1993.
- SESSO R., MONTEIRO M., SANTO E. et al. – A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis, *Lupus*, 3:107, 1994.
- ȘUTEANU ȘT., IGNAT P. – Medicina internă, vol. I – Red. L. Gherasim, Edit. Medicală, 1995.
- WALLAS D.J. – Principles of therapy and local measures. In **Wallace Hahn B. H.** (eds.): Dubois Lupus Erythematosus, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia 1993.
- WORRAL J.G., SNAITH M.I., BATCHELAR J.R., ISENBERG D. A. – SLE, a rheumatological view. Analysis of the clinical features, serology and immunogenetics of 100 SLE patients during long term follow-up, *Q. J. Med.*, 319:330, 1990.





## SCLERODERMIA

Prof. Dr. EUGEN D. POPESCU, Conf. Dr. RUXANDRA IONESCU,  
Conf. Dr. DENISA PREDEȚEANU

Definiție .....	707	Forme clinice .....	712
Etiologie .....	707	Explorări paraclinice .....	713
Patogenie .....	708	Diagnostic .....	714
Morfopatologie .....	709	Tratament .....	715
Tablou clinic .....	710	Bibliografie selectivă .....	716

**Definiție.** Sclerodermia este o boală a țesutului conjunctiv cu afectare multisistemică (piele, tub digestiv, plămân, cord, rinichi) caracterizată prin obliterări ale arterelor mici, ale capilarelor și o producție exagerată de collagen, calitativ normal.

Femeile fac de 3 ori boala mai frecvent decât bărbații. Debutul bolii se înregistrează între 25 și 50 ani. Boala are o incidență medie anuală apreciată între 4-14 cazuri la un milion.

### ETIOLOGIE

Deși cauza bolii este necunoscută, sunt implicați în producerea sa factori toxici, nervoși, imunologici și genetici.

**Factorii toxici** au fost incriminați în etiologia bolii în urma unor observații clinice. Astfel, expunerea prelungită la policlorură de vinil și hidrocarburi aromate poate determina sindrom Raynaud, modificări cutanate asemănătoare celor din sclerodermie, fibroză hepatică și angiosarcom. Uleiurile toxice pot declanșa leziuni cutanate similare celor din sclerodermie. În Spania în 1981, când s-a comercializat ulei industrial în locul celui comestibil, aproximativ 20 000 de persoane au prezentat modificări cutanate similare celor din sclerodermie. Unele medicamente ca Pentazocinul și Bleomicina utilizate timp îndelungat pot induce aceleași modificări.

**Factorii nervoși** sunt considerați a avea rol în declanșarea bolii, deoarece aceasta apare adeseori după stări emoționale, stres.

**Factorii imunologici** au rol important în dezvoltarea sclerodermiei. Leziuni anatomopatologice similare celor din sclerodermie, se întâlnesc în unele sindroame autoimune, ca reacția grefă contra gazdă ce poate să apară după transplant medular. De asemenea, o serie de *anomalii imune* au fost identificate la pacienții cu sclerodermie. Acestea constau din prezența anticorpilor antinucleari la 95% din pacienți, hipergamaglobulinemie, anomalii ale populației T [scăderea activității T supresor (CD8), creșterea activității T helper (CD4)]. Limfocitele T helper ale pacienților cu sclerodermie produc mai multă IL2 decât la subiecții normali. Activitatea limfocitelor NK este redusă. Un alt argument al implicării factorilor imunologici se bazează pe *asocierea frecventă a sclerodermiei cu alte boli autoimune*.

**Factorii genetici** sunt susținuți de observația că la peste 90% din bolnavi și la consanguinii acestora se întâlnesc anomalii cromozomiale constând din cromozomi inelari, rupturi de cromatide, fragmente acentrice. Cercetarea HLA nu a evidențiat asocieri semnificative, tipul HLA B8 fiind totuși detectat cu o incidență mai mare decât la populația normală. Unele studii au arătat asocierea sclerodermiei cu HLA-DR1, -DR2, -DR3 și DR5.

## PATOGENIE

În mecanismul de producere a bolii se identifică două categorii de evenimente care se desfășoară simultan sau succesiv sub impulsul unuia sau mai multor factori etiologici. Acestea sunt alterările vasculare și procesul de fibroză.

**Anomaliile vasculare** sunt prezente înaintea apariției fibrozei. Agentul etiologic induce lezarea și activarea celulei endoteliale. Concomitent se produce și activarea celulelor imune. Limfocitele B prin anticorpii anti collagen IV și limfocitele T prin citokine contribuie la perpetuarea leziunilor vasculare.

Ca urmare a afectării endoteliului se produce agregarea trombocitară cu eliberare de PDGF (*platelet-derived growth factor*), chemotactic și mitogen pentru fibroblaști și celula musculară netedă. De menționat că fibroblaștii au receptori  $\alpha$  pentru PDGF. Lezarea endoteliului este urmată de îngustarea lumenului vascular care favorizează ischemia tisulară. La acest proces contribuie vasoconstricția excesivă indusă de substanțe vasoconstrictoare provenite din endoteliul lezat (endotelina) și din trombocit (tromboxan A2, serotonină, catecolamine), proliferarea celulelor endoteliale și procesele fibrotice. Perivascular este prezent un infiltrat inflamator (limfocite, monocite, mastocite) care intervine în patogenia bolii prin citokine și factori de creștere ca PDGF și TGF $\beta$  (*transforming growth factor*), acesta din urmă fiind un stimulator puternic al sintezei de collagen și glucozaminoglicani.

**Fibroza** poate fi urmarea vindecării leziunilor ischemice produse de injuria vaselor mici și a proceselor imune ce determină o creștere a activi-

tății fibroblastului. În acest ultim proces au fost incriminați PDGF, TGF $\beta$ , limfokinele eliberate în cantități mari de limfocitele sensibilizate la collagen și histamina eliberată din mastocitele prezente în număr crescut în zonele profunde ale dermului afectat. Interacțiunea mastocitelor cu limfocitele T este posibil responsabilă de degranularea mastocitelor și eliberarea de produși care stimulează sinteza de collagen și contribuie totodată la edemul observat în stadiile precoce de boală. S-a demonstrat că fibroblaștii din sclerodermie sunt într-o stare de activitate exagerată având un nivel crescut de ARNm, o activitate exagerată a enzimelor intracelulare responsabile de secreția de collagen, un număr crescut al receptorilor  $\alpha$  pentru PDGF și o expresie crescută a moleculelor de adeziune. Rezultatul activității crescute a fibroblastului va fi producerea în exces de collagen, fibronectină și glucozaminoglicani. Depunerea acestor produși în dermul profund dă tegumentului un aspect cartonos.

### MORFOPATOLOGIE

În sclerodermie sunt afectate tegumentul, tractul gastrointestinal, rinichiul, plămânul, cordul.

**Modificările tegumentare** sunt caracteristice. Etimologic noțiunea de sclerodermie înseamnă „piele dură”. În stadiile precoce leziunile sunt de ordin inflamator, cu un număr crescut de limfocite T, monocite, plasmocite, mastocite, dispuse perivascular în dermul profund și hipoderm. Ulterior se produc modificări cantitative ale collagenului. Apendicii dermici se atrofiază, țesutul elastic se reduce, foliculii pilosebacei scad numeric și în final dispar. Perii se rarefiază, iar glandele sudoripare dispar. Aceasta face ca inițial tegumentul să fie edemațiat, iar apoi indurat, infiltrat, cu aspect ceros, rigid, cu pierderea elasticității, ștergerea pliurilor și aderarea la planurile profunde. Cel mai frecvent sunt interesate tegumentele degetelor mâinii, fața, ulterior brațul, antebrațul, trunchiul și abdomenul. Tegumentele membrelor inferioare sunt mai rar afectate.

**Leziunile tubului digestiv** constau din subțierea mucoasei, atrofia musculaturii netede și creșterea cantității de collagen în submucoasă și seroasă. Procesul de atrofie musculară domină procesul de fibroză. Consecința subțierii mucoasei tubului digestiv este apariția cu incidență crescută a ulcerățiilor la nivelul esofagului, stomacului, duodenului. Afectarea musculaturii netede determină o scădere a peristalticii, disfuncția sfincterelor și apariția uneori a diverticulilor de pulsiune. Interesarea esofagiană este prezentă la 60% dintre bolnavi și de obicei succedă afectării cutanate. Sunt afectate cele 2/3 inferioare, cu musculatură netedă, în timp ce 1/3 superioară cu musculatură striată este neafectată. Celelalte segmente ale tubului digestiv pot fi afectate dar cu incidență mult mai redusă.

**Afectarea pulmonară** se întâlnește la peste jumătate din bolnavi. Cele mai frecvente leziuni sunt cele fibroase, infiltrative ale pereților și structurilor peribronșice, ducând la o suferință pulmonară interstițială difuză. Fibroza

interstițială poate crea numeroase chisturi acoperite cu epiteliu cilindro-cubic care poate suferi uneori transformări maligne. La nivelul arterelor și arteriolelor pulmonare se produc îngroșări ale intimei, fragmentarea elasticei și hipertrofia musculară.

**Leziunile renale** sunt de ordin vascular și interesează preferențial arterele interlobulare și mai rar arteriolele aferente. Se produce hiperplazia intimei arterelor interlobulare, necroza fibrinoidă a arteriolei aferente și îngroșarea membranei bazale glomerulare.

**La nivelul cordului** se produce o degenerare a fibrelor miocardice și apariția unor benzi de fibroză interstițială, în special în jurul vaselor sanguine. Fibroza afectează frecvent și țesutul de conducere. Peretele arterelor coronare este uneori îngroșat.

**La nivelul sinovialei** se evidențiază inițial edem și infiltrat cu limfocite și plasmocite, iar ulterior fibroza acesteia. Participarea musculară este rareori prezentă și constă din infiltrare interstițială și perivasculară cu limfocite, degenerarea fibrelor musculare netede și fibroză interstițială.

**Modificările osoase** nu sunt în relație cu afectarea musculoarticulară. Ele constau din leziuni litice la ultima falangă și uneori resorbția acesteia.

## TABLOU CLINIC

**Boala debutează** insidios, multe din semnele de debut sunt necaracteristice. Una din primele manifestări clinice de boală este reprezentată de *sindromul Raynaud*. Acesta este întâlnit la aproximativ 95% din pacienți și poate preceda cu luni sau chiar ani debutul sclerodermiei. Este un sindrom vasomotor paroxistic, declanșat de frig, anxietate sau stres. Evoluează în 3 faze. În prima fază, sincopală, întreruperea bruscă a circulației arteriale la unul sau mai multe degete face ca tegumentul să devină rece, palid, cu aspect cadaveric. Limita proximală a zonei ischemice este foarte netă. Această fază durează câteva minute, după care în zona afectată se reia circulația, iar culoarea tegumentului devine albastrui cianotică. Această a doua fază denumită asfixică este urmată de o reacție hiperemică. Tabloul clinic poate fi uneori incomplet, dar pentru definirea sindromului Raynaud este absolut necesară existența fazei sincopale. În absența acesteia, când tegumentele sunt doar cianotice, fenomenul poartă numele de acrocianoză. Fenomenul Raynaud apare mai ales la membrele superioare și mai rar la cele inferioare.

**Tegumentele** la debutul bolii sunt edemațiate. *Faza edematoasă* durează câteva săptămâni sau luni. *Ulterior tegumentul devine indurat, infiltrat*, cu aspect ceros, rigid și întins, cu pierderea elasticității, ștergerea pliurilor și aderența la planurile profunde. Cel mai frecvent sunt afectate *tegumentele degetele mâinii* care devin aderente la fața dorsală a falangelor. Din acest motiv se reduce mobilitatea în articulațiile interfalangiene, iar degetele sunt fixate în semiflexie. La pacienții cu sclerodermie difuză modificările cutanate de la nivelul degetelor mâinii se generalizează rapid și afectează fața, ante-

brațul, brațul, trunchiul. Progresia rapidă a manifestărilor cutanate se asociază cu creșterea incidenței afectării viscerale.

**Afectarea feței** va face ca aceasta să capete un aspect imobil, cu ștergerea pliurilor tegumentare de pe frunte, nasul subțiat, fin, buzele strânse, împiedicând deschiderea largă a gurii. Tegumentele devin uscate, perii se rarefiază. Apar pigmentări ale extremităților, feței, trunchiului, chiar în absența expunerii la soare, uneori și depigmentări regionale. *Telangiectaziile* pot să apară atât pe tegumente cât și pe mucoase, cu localizări preferențiale pe față și palme. Se produc și *depuneri calcare în țesutul subcutanat*, periarticular, la nivelul pulpei degetelor, bursei olecraniene și a rotulei. Nodulii calcari uneori pot fistuliza la suprafață, lăsând să se scurgă o substanță păstoasă, albă.

**Afectarea articulară** se manifestă prin artralгии, fără semne de artrită, explicate prin colagenizarea sinovialei la care se adaugă afectarea tegumentară, cu reducerea mobilității articulare, mai ales la mâini. Rareori apar inflamații pe tecile sinoviale, cu crepitații la mobilizarea mușchilor.

**Participarea musculară** este rară și se exprimă prin dureri musculare de intensitate medie.

**Modificările osoase** sunt reprezentate de resorbții ale falangei distale și mai rar leziuni litice la extremitățile distale ale radiusului și ulnei.

**Afectarea esofagului** prezintă la 60% din bolnavi se exprimă clinic prin *disfagie*, mai ales pentru solide, datorită scăderii motilității esofagiene, dureri epigastrice și retrosternale, greață, vărsături agravate de decubit.

Regurgitarea conținutului gastric datorită reducerii tonusului sfincterului gastroesofagian favorizează *aparitia ulcerelor* esofagiene.

**Afectarea stomacului, duodenului** se manifestă prin senzație de plenitudine, greață, dureri epigastrice ca urmare a peristalticii scăzute și uneori a producerii unor ulcere.

**Atingerea intestinului subțire** determină scăderea peristalticii, dilatarea anselor cu staza enterală și proliferări bacteriene, elemente ce explică durerile abdominale, meteorismul, încetinirea tranzitului sau episoade diareice și dezvoltarea unui sindrom de malabsorbție. Prezența acestuia trebuie bănuită atunci când se remarcă o pierdere ponderală rapidă odată cu accentuarea suferinței digestive. Rareori se poate produce o pneumatoză intestinală, cu prezența de gaz intramural, care prin disocierea structurilor pereților intestinului poate produce perforații în cavitatea peritoneală.

**La nivelul colonului** simptomatologia clinică este urmarea dezvoltării diverticulilor, în special la nivelul colonului transvers și descendent.

**Interesarea hepatică** este rară și se manifestă cel mai des prin dezvoltarea unei ciroze biliare primitive.

**Manifestările pulmonare** se întâlnesc la peste 50% din bolnavi. Simptomatologia clinică este necaracteristică, fiind dominată de dispnee progresivă și tuse seacă. Ea este expresia *fibrozei interstițiale difuze* sau a *hipertensiunii pulmonare* prin leziuni proliferativ obliterante ale arteriolelor și a arterelor de calibru mic. Simptomatologia clinică poate fi și expresia unei suprainfecții bacteriene care complică fibroza interstițială sau a unei pneu-

monii de aspirație favorizată de refluxul gastroesofagian. Cancerele bronho-pulmonare sunt mai frecvente la bolnavii cu sclerodermie. Atingerea pleurală este cu mult mai rară decât în lupusul eritematos sistemic și poliartrită reumatoidă. Probele funcționale respiratorii exprimă un *sindrom restrictiv, tulburări de difuziune a gazelor și desaturare la efort*. Examenul radiologic devine sugestiv tardiv și arată semne de suferință interstițială difuză cu benzi reticulare de la hil spre baze și uneori modificări fibro-chistice („plămân în fagure de miere“).

**Manifestările renale**, întâlnite la 25-35% din bolnavi sunt severe, limitând supraviețuirea bolnavilor. Clinic, afectarea renală se manifestă prin *hipertensiune arterială sistemică* ce poate îmbrăca uneori forme maligne, și prin *dezvoltarea rapidă a unei insuficiențe renale cronice*. Tabloul clinic este consecința afectării arterelor interlobulare și a arteriolelor aferente care reprezintă hiperplazie intimală, necroză fibrinoidă. Modificările renale din sclerodermie sunt greu de diferențiat de cele din hipertensiunea malignă.

**Manifestările cardiace** clinice sunt prezente numai la 7-15% din bolnavi, deși studiile anatomopatologice arată o incidență a afectării cardiace la 50-70% dintre bolnavi. Miocardul și pericardul sunt afectate frecvent în timp ce endocardul este indemn. *Fibroza miocardică* favorizează tulburările de ritm și de conducere și/sau semne de insuficiență cardiacă. *Afectarea vaselor coronare* poate determina semne de insuficiență coronariană. Pericarditele pot fi fibroase sau exsudative. Manifestările cardiace pot fi și secundare ca urmare a hipertensiunii arteriale sistemice (prin suferințe renale) și/sau a hipertensiunii pulmonare (urmare a cointerăsării pulmonare).

**Alte manifestări.** Rar se întâlnesc polinevrite senzitivo-motorii pe traiectul nervului median sau trigemen.

## FORME CLINICE

*Sclerodermia sistemică*, denumită progresivă și/sau difuză, interesează o suprafață mare de tegument și se asociază cu determinări viscerale multiple ca interesare esofagiană, fibroză pulmonară, afectare renală și/sau cardiacă. Progresia bolii poate îmbrăca forme acute sau poate avea evoluții cronice.

*Sindromul CREST* (calcinoza subcutanată, fenomen Raynaud, disfuncție esofagiană, sclerodactilii, telangiectazii) este o variantă limitată de boală în care interesarea tegumentară este limitată la degete și față, iar interesările viscerale sunt minime și evoluția lor este lent progresivă. Plămânul este cel mai des interesat de dezvoltarea în timp a hipertensiunii pulmonare.

*Forme localizate de boală:* Morphea și sclerodermia lineară. Caracterele histologice sunt identice cu cele din forma sistemică, dar leziunile sunt distribuite în plăci (morphea) sau în benzi longitudinale (forma lineară). Morphea apare predominant la femei și se localizează mai ales pe trunchi și abdomen. Plăcile se pot mări sau apar noi leziuni; cronicizarea asociindu-se cu hiperpigmentare, care este ireversibilă. Copiii fac frecvent forme lineare cu dispo-

ziție pe pielea capului, frunte și față, cu producerea unei hemiatrofii faciale („en coup de sabre“).

*Scleroza sistemică sine scleroderma* semnifică existența numai a afectărilor viscerale fără participare cutanată.

## EXPLORĂRI PARACLINICE

**Anomaliile imunologice** sunt reprezentate de *hipergamaglobulinemie* cu *nivele crescute de IgG și crioglobulinemie*. Între imunoglobuline se întâlnesc mai multe tipuri de anticorpi. *Anticorpul antinuclear* este prezent la 35-95% dintre bolnavi. Anticorpul care reacționează cu regiunea centrometrică a cromozomului în metafază sunt întâlniți în special la bolnavii cu sindrom CREST, ei apărând rareori în alte boli ale țesutului conjunctiv. La aproximativ 20% din bolnavii cu forme severe de sclerodermie sistemică se găsesc *anticorpi anti-Scl-70*. Inițial au fost considerați a fi îndreptați împotriva unei proteine bazice nucleare nehistonice. Recent li s-a atribuit o specificitate anti topoisomeraza I, enzimă de origine posibil virală. Anticorpul antinuclear sunt relativ specifici pentru sclerodermie și dintre aceștia cei anti ARN polimeraza I, II și III se întâlnesc în formele difuze de boală cu afectare cardiacă și renală. *Alți anticorpi* identificați în serul bolnavilor cu sclerodermie sunt cei *anti colagen I și III și anti laminina*, componente ale peretelui vascular. *Factorul reumatoid* este întâlnit la peste 25% dintre bolnavi.

**Anomaliile hematologice** sunt reprezentate de prezența anemiei, la producerea căreia concură sângerările gastrointestinale, inflamația cronică, sindromul de malabsorbție (deficit de absorbție de B<sub>12</sub> și acid folic), insuficiență renală cronică și hemoliza microangiopatică. Inflamația cronică este evidențiată de creșterea VSH, a fibrinogenului, alfa 2 globulinelor și a proteinei C reactive.

**Lezarea celulei endoteliale** poate fi apreciată prin măsurarea în ser a factorului VIII von Willebrand, a activatorului tisular al plasminogenului, proteinei C și enzimei de conversie a angiotensinei. Toți acești factori reprezintă produși de secreție ai celulei endoteliale.

**Activarea plachetară** este confirmată de detectarea în ser la valori crescute a factorului 4 trombocitar și a  $\beta$  tromboglobulinei.

**Anomaliile vasculare, arteriolare și capilare** pot fi vizualizate prin arteriografie, capilaroscopie și biopsie a pulpei degetului. Capilaroscopia evidențiază în sclerodermie o reducere a numărului de anse capilare, iar cele restante sunt distorsionate și lărgite. Arteriografia demonstrează neregularități ale peretelui arterial și uneori obstrucții ale acestuia.

**Examenul histologic** din leziune arată proliferări endoteliale intinale, cu migrare centripetă a celulelor musculare, depunere de țesut conjunctiv (colagen tip I) și subțierea mediei.

**Alte explorări** vizează aprecierea gradului de atingere viscerală. Se apelează la examen radiologic, probe funcționale respiratorii, ECG, ecografie etc.

## DIAGNOSTIC

**Diagnosticul pozitiv** se sprijină în mod esențial pe prezența sindromului Raynaud. În etapele inițiale, când modificările tegumentare nu sunt evidente, diagnosticul se poate sprijini pe capilaroscopie, pe serologie imună și pe testele care arată lezarea endotelială sau activarea plachetară. Biopsia tegumentară din zonele de mare susceptibilitate clinică poate fi de mare ajutor. Concomitent se apreciază cointeresarea viscerală variată.

**Diagnostic diferențial.** Manifestările clinice caracteristice sclerodermiei se pot întâlni și în alte afecțiuni. Astfel, *sindromul Raynaud* poate apărea în alte boli ale țesutului conjunctiv ca lupusul eritematos sistemic, boala mixtă a țesutului conjunctiv, poliartrita reumatoidă, poli- și dermatomiozita. De asemenea, compresiile neurovasculare (coasta cervicală, sindrom de tunel carpian), bolile arteriale (trombangeita obliterantă, vasculitele), anomaliile sanguine (crioglobulinemia, aglutininele la rece, gamapatiile monoclonale), medicamentele (metisergid, derivați de ergotamină, betablocante) ca și traumele fizice (ciocan pneumatic) și expunerile la chimice (policlorura de vinil) pot favoriza apariția sindromului Raynaud.

Modificări tegumentare asemănătoare celor din sclerodermie se întâlnesc în așa-zisele pseudosclerodermii.

*Fasciita cu eozinofile* (sindromul Shulman), descrisă în 1975 este considerată de unii autori ca o variantă a sclerodermiei. Apariția bolii a fost pusă în legătură cu exerciții fizice foarte solicitate și o dietă bogată în triptofan. Se întâlnește mai frecvent la adulții tineri de sex masculin. Caracteristica principală este îngroșarea fasciilor datorită infiltrării acesteia cu limfocite, plasmocite și eozinofile. Elementele menționate se pot extinde la nivelul dermului, țesutului subcutanat și în septurile dintre fasciile musculare. Epidermul este neafectat ca și anexele acestuia (glande sudoripare, foliculi piloși).

Boala debutează printr-o tumefacție dureroasă a tegumentelor brațelor, antebrățelor, coapselor și gambelor care se produce simultan sau succesiv. Ulterior tumefacția se transformă în indurație fibroasă ce duce la limitări ale mișcărilor în articulațiile cotului și genunchiului.

Între examenele paraclinice sugestive pentru boală se înscriu eozinofilia constantă, alături de hipergamaglobulinemie și creșteri ale VSH. Caracterile clinice și paraclinice menționate la care se adaugă absența sindromului Raynaud și a altor interesări viscerele orientează diagnosticul spre fasciita cu eozinofile. Boala poate avea o evoluție favorabilă, fie spontan, fie sub corticoterapie (15-30 mg/zi). La unii bolnavi după 1-2 ani de suferință apar elemente de fibroză cronică cutanată, virând evolutiv spre forme clinice foarte asemănătoare sclerodermiei.

*Scleroderma adultorum* (scleredemul Buschke) debutează după infecții streptococice la copii sau vârstnici. Leziunea anatomopatologică constă într-o acumulare excesivă de mucopolizaharide în derm, mușchi scheletic. Viscerele sunt neimplicate și nu se descrie sindrom Raynaud. Debutul suferinței se face printr-o indurație edematoasă tegumentară localizată inițial la ni-



velul gâtului și cefei și apoi la trunchi, abdomen și membre, dar respectând mâna și piciorul. Evoluția este bună cu vindecare în câteva luni, cu recidive rare.

*Scleromixedemul* (mucinoza papuloasă) este o dermatoză rară cu leziuni papuloase și stare sclerodermiformă cu distribuție predominant facială și pe mâini. Se caracterizează prin depozite de mucopolizaharide în derm care dau pielii un aspect infiltrat.

*Boala mixtă a țesutului conjunctiv*, entitate care sumează caracterele tipice ale sclerodermiei cu elemente miozitice și semne clinice se lupus eritematos sistemic. Anomalia imunologică principală constă în prezența de titruri foarte mari de anticorpi anti U<sub>1</sub> RNP.

Afectările viscerale când însoțesc modificările tegumentare ale sclerodermiei nu pretează la confuzii. Sclerodermia sine scleroderma se diferențiază greu de unele entități clinice ca: hipomotilitatea esofagiană întâlnită în diabetul zaharat și la vârstnici, fibroza pulmonară idiopatică, cardiomiopatia restrictivă. În unele din aceste situații numai examenele histologice pot tranșa diagnosticul.

## TRATAMENT

Înainte de începerea tratamentului este utilă o evaluare a interesării organelor, având în vedere indicațiile, limitele și precauțiile care trebuie luate în cursul terapiei. Boala nu beneficiază de un tratament specific.

*Sindromul Raynaud* se tratează prin administrarea de medicamente blo-cante ale canalelor de calciu ca nifedipină, în doza de 10-20 mg  $\times$  3/zi sau alte vasodilatatoare ca prazosin (1-5 mg  $\times$  2/zi, fenoxibenzamina, amlodipină, rezerpina sau unguente cu nitroglicerină. În cazuri severe poate fi utilă simpatectomia chimică periarterială sau cea chirurgicală. Administrarea de antagoniști de serotonină (Ketanserin) sau analogi de prostaciclina (Iloprost) s-au dovedit benefice în formele severe de sindrom Raynaud contribuind chiar la vindecarea ulcerelor digitale. În afara tratamentului medicamentos se recomandă interzicerea fumatului, evitarea contactului cu obiecte reci, pur-tarea de mănuși sau îmbrăcăminte caldă în sezonul rece, interzicerea medicamentelor vasoconstrictoare (ex. betablocante).

*Antiagregantele plachetare* ca aspirina 250 mg la 2-3 zile și dipiridamol 200-400 mg/zi sau dextranii previn activarea plachetară urmare a lezării endoteliale.

*Tratamentul antifibrotic* include administrarea de D-penicilamină, colchi-cina,  $\gamma$ -interferon, imunosupresoare. D-penicilamina reduce îngroșarea pielii și previne afectările organice. Are efect imunosupresor și scade producția de collagen. Cum timpul de înjumătățire al collagenului este de 100 zile este greu de apreciat beneficiul tratamentului care trebuie prescris pe o perioadă de cel puțin 18 luni. Tratamentul se începe cu doze mici 250 mg/zi și se crește doza treptat până la 1 500 mg/zi, dacă poate fi tolerată. Efectele secundare

ale D-penicilaminei ca aplazia medulară, proteinuria, insuficiența renală, sindromul Goodpasture, miastenia au scăzut mult interesul pentru medicament.

Colchicina interferează *in vitro* încorporarea prolinei în collagen blocându-i formarea. Se folosește în doza de 1 mg/zi 5 zile pe săptămână timp de 6-12 luni.

Dintre *imunosupresoare* se folosește azathioprina, clorambucilul și ciclofosfanida. Administrarea de gama interferon se pare de asemenea că inhibă producerea de collagen.

*Glucocorticoizii* pe cale generală cu o posologie variată 0,5-1 mg/kg/zi în funcție de severitatea bolii sunt utilizați mai ales în condițiile afectării pulmonare, a pericarditei, miozitei și artritei refractare la antiinflamatoare nesteroidiene.

*Afectarea renală* cu hipertensiune arterială necesită o terapie energetică. Sunt utilizate hidralazina, metildopa, minoxidil și inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (captopril, enalapril, lizinopril). Reducerea valorilor tensiunii arteriale spre cifre normale îmbunătățește prognosticul.

*Afectarea esofagiană* exprimată clinic prin disfagie și reflux gastroesofagian beneficiază de terapie antiacidă, metoclopramidă. Malabsorbția, urmare a stazei și multiplicării bacteriene intestinale se ameliorează rapid prin antibiotice (tetraciclină 2 g/zi).

Rezultatele folosirii corticoterapiei în afectarea pulmonară sunt contradictorii. Infecțiile pulmonare necesită tratament prompt cu antibiotice, iar corectarea hipoxiei se face prin administrare de oxigen în doze mici.

Evoluția interesărilor viscerale se apreciază prin măsurarea tensiunii arteriale, ECG, ecografie, manometrie esofagiană, difuziunea pulmonară a gazelor, dozarea reninei plasmatice, măsurarea presiunilor în cordul drept și artera pulmonară.

**Evoluție și prognostic.** Istoria naturală a bolii, cu ameliorări și agravări spontane face dificilă aprecierea evoluției viitoare a bolii. Tratamentul influențează puțin evoluția bolii. În general sclerodermia difuză cu manifestări cutanate extinse are prognostic rezervat, deoarece atingerile viscerale și în special cele renale sunt frecvente. Coafectările viscerale renale, respiratorii și cardiace reprezintă cauza morții la mulți bolnavi, mai ales când survin precoce după debutul suferinței. Sclerodermia cu manifestări cutanate limitate ca în sindromul CREST, are evoluție bună.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- ALPER J. – Scleroderma în „Diagnostic and management of rheumatic diseases” 2th Ed. Katz (Ed), Lippincot, 1990, p. 467.  
MEDSGERT T.A. – Systemic sclerosis related syndromes în „Primer on Rheumatic Disease”, 10th Ed. Schumacher (Ed) – Arthritis Foundation, 1993, p. 118.  
SEIBOLD R.J. – Systemic sclerosis in Rheumatology 1 st Ed-Klippel, Dieppe (Eds), Mosby, 1994, p. 6/8.1.

- SEIBOLD R.J. – Sclerodermia – în Textbook of Rheumatology – 5th Ed. Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds), W.B. Saunders Company, 1997, p. 1133.
- SMITH E.A., LE ROY E.C. – Systemic sclerosis – Etiology and patogenesis in Rheumatology. 1 st Ed. Klippel, Dieppe (Eds), Mosby, 1994, p. 6/9.1.
- STEEN V.D. – Systemic sclerosis – Management in Rheumatology 1 st Ed. Klippel, Dieppe, (Eds) Mosby, 1994, p. 6/10.1.
- POPESCU E., IONESCU R. – Sclerodermia în „Compendiu de Reumatologie“, ed. III-a, Ed.Tehnică, 1999, p. 205.



## POLIMIOZITA. DERMATOMIOZITA

Prof. Dr. EUGEN D. POPESCU, Conf. Dr. DENISA PREDEȚEANU,  
Conf. Dr. RUXANDRA IONESCU

Definiție .....	719	Tablou clinic .....	722
Epidemiologie .....	719	Explorări paraclinice .....	724
Etiologie .....	719	Diagnostic .....	725
Patogenie .....	720	Tratament .....	727
Morfolopatologie .....	720	Bibliografie selectivă .....	728

**Definiție.** Polimiozita este o boală inflamatorie idiopatică a mușchiului scheletic striat caracterizată printr-un proces inflamator cronic nesupurativ, cu distribuție difuză în masa musculară, afectând simetric musculatura centurilor și extremităților, musculatura posterioară a gâtului și musculatura faringelui cu structură identică. Când procesul inflamator este localizat la nivelul mușchiului, boala poartă numele de polimiozită (PM), iar când procesul inflamator este localizat la nivelul mușchiului și pielii, boala poartă numele de dermatomiozită (DM). Se consideră că cele două entități sunt fațete diferite ale aceluiași proces patologic, ele fiind înglobate în așa-numitul complex polimiozită/dermatomiozită (PM/DM).

**Epidemiologie.** Boala are o incidență scăzută de aproximativ 0,5-8,4 cazuri noi/milion/an. Raportul femei-bărbați este 2/1, mai ales la populația tânără unde predomină miozita asociată cu alte boli de collagen și este 1/1 mai ales la populația vârstnică unde predomină miozita asociată cu neoplazie. Vârsta de debut are o distribuție bimodală cu un vârf la copil între 10 și 14 ani, unde predomină DM și cu alt vârf la adult între 45 și 54 ani unde predomină PM.

## ETIOLOGIE

Etiologia bolii este necunoscută, dar se presupune a fi multifactorială.

Conform etiologiei virale unii viruși, cum sunt picomavirușii, ar produce la o gazdă genetic susceptibilă o modificare antigenetică a fibrei musculare scheletice care nu mai poate fi recunoscută ca „self” de către siste-

mul imun, producând o reacție imună mediată celular sau umoral. Ideea este argumentată de prezența în fibra musculară scheletică a unor incluziuni tubulo-filamentoase intracitoplasmatiche și intranucleare având striții cu periodicitate asemănătoare cu unii picornavirushi, definind un subiect de boală numit miozita cu corpi de incluziune.

**Etiologia autoimună** este cea mai bine fundamentată. Conform acesteia, la o gazdă genetic susceptibilă, ar exista o aberație primară a recunoașterii imunologice a fibrei musculare scheletice ca „self”. Prezența unor autoanticorpi specifici bolii (autoanticorpi anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-Mi-2) și de asocierea PM cu alte boli de collagen etichetate ca boli autoimune (sclerodermie, lupus eritematos sistemic, sindrom Sjögren, poliartrită reumatoidă etc.), ar constitui argumente pentru etiologia autoimună.

Ar exista de asemenea o **predispoziție genetică** dovedită de faptul că 50% din pacienții cu miozită aparțin fenotipului HLA-DR<sub>3</sub> asociat fenotipului HLA-B<sub>8</sub> și că 100% din pacienții cu miozită cu autoanticorpi anti-Jo-1 aparțin fenotipului HLA-DR<sub>52</sub>.

## PATOGENIE

Patogenia bolii este considerată a fi imunologică, dar ponderea mecanismului fundamental de producere prin mediere umorală sau celulară este discutabilă, fiecare beneficiind de argumente diverse.

*Mecanismul imun celular* este susținut pe baza constatării că limfocitele periferice de la pacienții cu miozită au capacitate mai mare de transformare blastică decât limfocitele de control, când sunt expuse la antigen muscular scheletic. De asemenea ele devin citotoxice în culturi celulare pentru fibrele musculare scheletice și fibroblaști.

*Mecanismul imun umoral* este susținut pe baza existenței unor autoanticorpi specifici direcționați față de antigene probabil citoplasmatiche definind anumite subseturi de boală. Astfel, autoanticorpii anti Jo<sub>1</sub> (antihistidil t-ARN sintetaza) și autoanticorpii anti PL7 (antitreonil t-ARN sintetaza) definesc polimiozita asociată cu fibroză interstițială pulmonară. De asemenea autoanticorpii anti Mi-2 au specificitate pentru dermatomiozită (60%). Se consideră că există similitudine între situsul activ al histidil t-ARN sintetaza (anti Jo-1) și unele structuri antigenice din capsida proteică a picornavirusului și astfel anticorpii antivirali ar reacționa încrucișat cu situsul activ al enzimei, fenomen numit „mimetism molecular” responsabil de inducerea leziunii musculare. Alături de prezența autoanticorpilor, hipergamaglobulinemia policlonală rezultată din activarea limfocitelor B și prezența complexelor imune circulante (CIC) întâlnite mai frecvent în dermatomiozita copilului cu vasculită, sunt alte elemente imunobiologice de susținere a mecanismului imun umoral.

## MORFOPATOLOGIE

În **fazele inițiale** ale bolii, explorarea morfologică arată următoarele modificări ale fibrei musculare striate: – degenerescență vacuolară (90%); – in-

filtrat inflamator cu limfocite, plasmocite, histiocite și ocazional eozinofile și polimorfonucleare neutrofile cu dispoziție difuză sau pseudofoliculară (80%); – necroza fibrelor musculare, fagocitoza și regenerarea lor (variații ale diametrului secțional, citoplasmă bazofilă, nuclei multipli sarcolemali); – vascularită cu tromboze plachetare și microinfarcte musculare mai frecvent la nivelul tubului digestiv, piele și țesut subcutanat.

TABELUL I

**Specificitățile antigenice și semnificația clinică a autoanticorpilor asociați bolilor de colagen**

Anti-Sm (Smith):	autoanticorpi antiproteine complexate cu ARN nuclear, marker pentru LES (30%).
Anti-RNP:	autoanticorpi antiribonucleo-proteine, marker pentru boala mixtă a țesutului conjunctiv (95%).
Anti-SSA (anti-Ro):	autoanticorpi antiproteine complexate cu Y <sub>1</sub> + Y <sub>5</sub> ARN, specificitate relativă pentru sindromul Sjögren (30%).
Anti-SSB (anti-La):	autoanticorpi antiproteine complexate cu transcriptaza III dependentă de ARN, specificitate relativă pentru sindromul Sjögren (10%).
Anti-centromer:	autoanticorpi antikinetochorocromozomiali, marker pentru sindromul CREST.
Anti-Scl-70:	autoanticorpi antitopoizomerază, dependentă de AND, specificitate relativă în sclerodermie (20%).
Anti-PM <sub>1</sub> : (Anti-PM-Scl)	autoanticorpi antinucleari cu specificitate pentru sclerodermia asociată cu polimiozită și afectare renală ( <i>overlap syndrom</i> ).
Anti Jo <sub>1</sub> :	autoanticorpi antihistidil t-ARN sintetaza cu specificitate absolută pentru polimiozita asociată cu fibroză pulmonară interstițială.

În fazele tardive ale bolii, explorarea morfologică arată modificări de tip diferit ale fibrei musculare striate: – fibrozare endomisială și perimisială; – atrofie perifasciculară precedată de scăderea locală a densității capilarelor; – calcinoză.

Tabloul histopatologic complet se întâlnește în 50% din cazuri, dar aprox. 20% nu prezintă modificări patologice, indicând caracterul focal al leziunii.

Analiza imunohistochimică a infiltratului inflamator cu anticorpi monoclonali dă rezultate variate în PM comparativ cu DM, susținând intervenția unor reacții imune diferite în patogenia lor. Astfel, în PM infiltratul inflamator este interstițial cu invadarea fibrelor musculare striate și este format din limfocite T activate în celule CD8+ (T citotoxic/T supresor: 4/1), susținând ca mecanism patogenic *reacția imună mediată celular*. În DM infiltratul inflamator este perivascular (perivenular), fără invadarea fibrelor musculare striate, dar este format din limfocite B și celule CD4+, susținând ca mecanism patogenic *reacția imună mediată umoral*. Același studiu al celulelor mononucleare circulante arată o expresie crescută a antigenelor HLA-DR de clasa a II-a pe suprafața lor.

## TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale bolii depind de momentul examinării bolnavului și forma clinică de boală. Ele sunt musculare, cutanate, viscerale și generale.

1. **Manifestările musculare** (80-90%) sunt cele mai frecvente și mai importante în diagnosticul polimiozitei. Ele sunt prezente cu:

- *slăbiciune musculară* la nivelul musculaturii centurilor și musculaturii proximale a extremităților instalată lent cu caracter simetric, producând dificultăți în urcatul și coborâtul treptelor, ridicarea brațelor deasupra capului și pieptănat. Afectarea musculaturii posterioare a gâtului face dificilă ridicarea capului de pe pernă și menținerea poziției ortostatice;

- *durere musculară* spontană și la palpare;

- *tumefiere musculară* în stadiile inițiale de boală cu evoluție la atrofie musculară în stadiile tardive de boală, asociată cu contractură musculară și calcinoză subcutanată, cu afectarea importantă a segmentelor musculare ai căror mușchi au fost interesați inițial.

2. **Manifestările cutanate** (40%) sunt mai rare, dar au importanță în diagnosticul dermatomiozitei. Ele pot îmbrăca mai multe aspecte:

- *edem palpebral* (rash „heliotrop”) roșu liliachiu al pleoapei superioare, deosebit de caracteristic;

- *eritem cutanat* (rash cutanat) localizat pe față, gât, torace anterior și suprafața de extensie a extremităților;

- *erupție eritemato-papulară* (semnul Gottron) formată din pete proeminente de culoare roșie-violet, scuamoase, localizate pe fața dorsală a articulațiilor mâinilor, coatelor, genunchilor cu evoluție la atrofii cu depigmentări și hiperpigmentări;

- *eritem periungheal* prezent mai frecvent la pacienții cu miozită cu fenomenul Raynaud proeminent prin dilatarea vaselor capilare periungheale, uneori cu telangiectazii.

3. **Manifestările viscerale** semnifică evoluția severă a bolii. Ele pot fi gastrointestinale, pulmonare și cardiace:

- a) *manifestări gastrointestinale*: – disfagie prin afectarea musculaturii striate faringiene posterioare și esofagiene superioare; disconfort abdominal post prandial și simptome de reflux (disfuncția sfincterului esofagian inferior), – durere abdominală prin vasculită mezenterică cu evoluție spre ulcerății și hemoragie gastrointestinală;

- b) *manifestări pulmonare*:

- slăbiciunea musculaturii respiratorii extrinseci, fibroză pulmonară interstițială (5-10%), pneumonie de aspirație, primele cu evoluție spre disfuncție ventilatorie de tip restrictiv;

- dizartrie, disfonie (afectarea musculaturii crioaringiene);

- c) *manifestări cardiace*:

- miopercardită responsabilă de tulburări de ritm și conducere diagnosticate electrocardiografic (30-50%), cu potențial evolutiv la insuficiență cardiacă congestivă;

- fenomen Raynaud raportat într-un procent mic de cazuri (20%).



4. **Manifestările generale** pot fi importante: febră, artralгии, inapetență și scădere ponderală; foarte rar debutul bolii poate fi exploziv cu rabdomioliză, mioglobinurie și insuficiență renală acută.

De menționat că la 20% din pacienți se asociază boala neoplazică care precedă sau succede boala inflamatorie musculară etichetată din acest punct de vedere cu sindrom paraneoplazic.

Unii autori identifică în interiorul complexului polimiozită/dermatomiozită (PM/DM) **5 grupe cu manifestări clinice ușor diferite**, reprezentând aspecte variate ale aceleiași boli (Bohan și Peter, 1975).

**Grupa I.** Polimiozita idiopatică primară a adultului (30%) se întâlnește la adulți în jurul vârstei de 50 ani și este mai frecventă la femei (F/B: 2/1).

Debutul bolii este insidios cu manifestări musculare; 50% din pacienți au slăbiciunea musculaturii posterioare a gâtului. Contractura musculară poate fi găsită inițial (1/10), dar ea se dezvoltă mai sever pe măsură ce boala progresează.

**Grupa II.** Dermatomiozita idiopatică primară a adultului (30%) se întâlnește la adulți tot în jurul vârstei de 50 ani. Debutul bolii este însă subacut cu manifestări cutanate și musculare.

**Grupa III.** Dermatomiozita/Polimiozita asociată cu neoplazie (5-8%) se găsește la adulți peste 40 ani, mai frecvent la bărbați (B/F: 3/1). Incidența unui neoplasm în polimiozită este de 2-3%, pe când în dermatomiozită este 15-20%. Localizarea neoplasmului asociat cu miozită este similară cu cea întâlnită la vârsta pacientului: localizările mai frecvente sunt: plămân, sân, stomac, ovar, laringe, iar cele mai rare colon și rect. Neoplazia se întâlnește foarte rar în dermatomiozita copilului sau polimiozita adultului asociată cu fibroză interstițială pulmonară. În PM asociată cu neoplazie, boala se ameliorează după exereza tumorii și se agravează în caz de extensie și metastazare.

**Grupa IV.** Dermatomiozita/Polimiozita copilului (8-22%) cu raport DM/PM de 2/1. Debutul este acut, cu manifestări cutanate și gastrointestinale (vasculită mezenterică); aprox. 25% din pacienți decedează prin hemoragie și perforație gastrointestinală. Deși calcinoza este mai frecvent întâlnită în dermatomiozita copilului, prognosticul dermatomiozitei copilului este mai bun comparativ cu al bolii adultului.

**Grupa V.** Dermatomiozita/Polimiozita asociată cu alte boli de collagen – „overlap sindrom” – (5-30%) se întâlnește la adult, mai frecvent la femei (F/B: 9-1). În tabloul clinic al acestui tip de DM/PM, predomină, de obicei, elemente clinice ale bolii de collagen asociată miozitei. Dermatomiozita se asociază mai frecvent cu sclerodermia, iar polimiozita se asociază mai frecvent cu poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren și mai rar cu poliarterita nodoasă, miastenia gravis etc. Fenomenul Raynaud apare în 1/5 din cazurile de miozită asociată cu alte boli de collagen.

De menționat că există alte tipuri de miozită considerate a fi variante ale bolii și care se diferențiază pe baza tabloului histologic. În miozita nodu-

lară focală există un proces miozitic asociat cu infarcte musculare scheletice ce dau un aspect nodular focal leziunii, greu de diferențiat de formațiuni tumorale ale mușchiului scheletic. *Miozita cu celule gigante* se caracterizează printr-un proces miozitic asociat cu celule gigante multinucleate; se întâlnește în sarcoidoza generalizată și în sindromul miozită/miocardită cu celule gigante, asociat cu miastenia gravis și timon. În *miozita eozinofilică* procesul miozitic se asociază cu infiltrat inflamator bogat în eozinofile, similar celui întâlnit în fasciita cu eozinofile, ambele suferințe fiind încadrate în sindromul hipereozinofilic. *Miozita cu corpi de incluziune* recunoscută ca entitate în 1971 este mai frecventă la bărbați, după vîrsta de 50 ani. În tabloul clinic se remarcă debutul insidios al suferinței, afectarea asimetrică atât a musculaturii proximale cât și distale și asocierea cu neuropatii periferice. Biopsia musculară evidențiază inflamație în endomisium și perimisium, necroză și atrofie de miofibrile, iar imunochimia prezența de limfocite TCD8+ și creșterea expresiei HLA cl I pe miocite în strînsă legătură cu celulele Tcito-toxice (TCD8+). Particularitatea histologică este legată de prezența la microscopia optică a unor vacuole în fibrele musculare, înconjurate de material granular. La microscopia electronică s-a dovedit că aceste granule prezente în sarcoplasmă și nuclei conțin filamente de 15-18 nm care se colorează cu roșu de Congo și reprezintă depozite de beta amiloid. Această suferință care debutează ca o miopatie inflamatoare evoluează spre o boală degenerativă datorită acumulării de amiloid în fibrele musculare. Răspunsul la tratamentul glucocorticoid sau imunosupresor este slab. Nu sunt citate asocierea miozitei cu corpi de incluziune cu neoplazii.

## EXPLORĂRI PARACLINICE

Investigații paraclinice ilustrează modificările morfologico-biochimice ale fibrei musculare striate.

1. *Creșterea enzimelor serice de origine musculară*: creatinfosfokinaza (CPK)-izoenzima 3 (CPK-MM), aldolaza (A), lacticodehidrogenaza (LDH) și transaminaza glutamoxalică (TGO). Creatinfosfokinaza (CPK) este crescută de aproximativ 10 ori valoarea normală în cursul evoluției bolii la 99% din pacienți. Ea este un *indicator sensibil al necrozei fibrei musculare* și al *monitorizării pacientului* sub corticoterapie. Valori normale ale creatinfosfokinazei, în prezența bolii active, se explică prin existența unui inhibitor enzimatic circulant sau formă de boală asociată cu neoplazie sau cu evoluție lungă.

2. *Creșterea excreției urinare de creatină* (N: 100-150 mg/24 ore).

3. *Investigații imunologice* întâlnite mai frecvent sunt:

- autoanticorpi specifici suferinței care, în plus, definesc anumite sub-seturi de boală (anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-Mi-2);
- hipergamaglobulinemie prin creștere policlonală a claselor de imunoglobuline (IgG, IgM, IgA);
- factor reumatoid (FR);
- complexe imune circulante (CIC).

4. Creșterea reactanților serici ai fazei acute a inflamației (VSH, fibrinogen, proteină C reactivă,  $\alpha_2$ -globuline, număr leucocite).

5. *Electromiografia* (EMG) reprezintă o explorare esențială pentru diagnosticul PM. Se descriu 3 tipuri primare de anomalii electromiografice, care nu sunt în totalitate specifice;

- fibrilații spontane în repaus, expresie a unei activități electrice spontane;

- potențiale de durată scurtă și amplitudine mai mică decât cea normală, evocate de contracția musculară voluntară;

- descărcări pseudo-miotonice bizare, repetitive, de înaltă frecvență care urmează după o stimulare mecanică a mușchiului prin inserția unui electrod. În 60% din cazuri se întâlnesc toate cele 3 tipuri primare de anomalii electromiografice, dar în 10% din cazuri electromiografia este normală. Electromiografia seriata se corelează cu nivelul enzimelor serice musculare, astfel că scăderea lor la pacienți tratați corect se însoțește de îmbunătățirea anomaliilor electromiografice de tip miopatic, dar cu menținerea activității electrice spontane, indicând persistența bolii active.

6. *Capilaroscopia* evidențiază modificarea patului capilar unghial cu dilatarea și distorsionarea capilarelor periunghiale și prezența de arii avasculare. Aceasta apare mai frecvent la pacienți cu fenomen Raynaud în polimiozită/dermatomiozită asociate cu alte boli de collagen.

7. *Biopsia musculară*, evidențiind modificările patologice, relativ caracteristice, confirmă boala și este esențială pentru diagnosticul diferențial cu alte miozite. Locul de efectuare al biopsiei musculare poate fi mai bine selectat din grupele musculare cu activitate electrică anormală. Biopsia musculară trebuie efectuată la distanță de inserția acului pentru electromiografie care este iritativă, putând produce infiltrație celulară locală.

8. *Biopsia de piele*, efectuată la pacienți cu dermatomiozită, arată modificări similare cu cele întâlnite în LES: atrofie epidermică, degenerare și lichiefiere a celulelor bazale, depunere de mucină, dilatare și trombozare a capilarelor dermice. Examenul în imunofluorescență al materialului bioptic din zonele de piele afectate demonstrează depunerea focală de imunoglobuline (Ig) și complement (C) la nivelul joncțiunii dermoepidermice.

## DIAGNOSTIC

**Diagnosticul pozitiv** al bolii se face pe următoarele 4 criterii:

1. Slăbiciune musculară simetrică a musculaturii centurilor, extremităților și gâtului cu/fără disfagie.

2. Creșterea enzimelor serice de origine musculară: creatinfosfokinaza.

3. Anomalii electromiografice de tip miotonic asociate cu activitate electrică spontană.

4. Biopsie musculară.

Pacienții sunt clasificați ca având *boală definită* cu 4, *boală probabilă* cu 3 și *boală posibilă* cu 2 criterii.

**Diagnosticul diferențial** al bolii se face cu alte entități care se prezintă cu sindrom muscular (slăbiciune musculară, durere musculară și/sau tumefiere musculară), diferențierea făcându-se pe baza anamnezei, examenul clinic, enzimelor musculare, electromiografiei și biopsiei musculare. Grupele de boli care pot preta la diagnosticul diferențial cu polimiozita se găsesc în tabelul II.

Cele mai frecvente boli care trebuie diferențiate de polimiozită sunt:

- *Miozite infecțioase*. Dintre miozitele infecțioase cele virale, produse de viruși diferiți (virusul gripal A și B, virusul coxsackie B, virusul Epstein-Barr) produc stări patologice cu sindrom muscular, creșteri de enzime musculare, modificări ale biopsiei musculare, dar cu electromiografie normală. De asemenea, infecția cu HIV poate produce un tablou clinic de miozită. Miozitele parazitare și helmintice (trichinoza, toxoplasmoza, cisticercoza, schistosomiaza), produc simptome asemănătoare cu cele ale polimiozitei și infiltrat inflamator pe biopsia musculară, uneori cu evidențierea parazitului. Diagnosticul de trichinoză se susține pe date anamnestice legate de consumul de carne de porc, febră, edem conjunctival și al feței, eozinofilie importantă, manifestări viscerale, neurologice și miopericardice, titruri serice crescute în dinamica de anticorpi specifici.

Toxoplasmoza poate prezenta un tablou clinic asemănător polimiozitei, diagnosticul stabilindu-se de asemenea pe titruri serice crescute, în dinamică, de anticorpi specifici și pe evidențierea parazitului pe biopsia musculară. Se menționează că unii pacienți înglobați în complexul polimiozită-dermatomiozită prezintă titruri crescute de anticorpi antitoxoplasmă.

- *Miopatii toxice*. Alcoolul și unele medicamente (cortizonul, D-penicilina, colchicina) pot produce un tablou clinic asemănător polimiozitei.

- *Miopatii endocrine*. Unele boli endocrine (boala Cushing, hipotirodism, acromegalie, hiperparatiroidie, boala Addison) prezintă sindrom muscular, creșteri de enzime musculare și anomalii electromiografice de tip miopatic, dar cu biopsie musculară normală.

- *Miopatii neurologice*. Bolile neurologice cum sunt bolile de denervare (scleroza laterală amiotrofică), bolile joncțiunii neuro-musculare (miastenien gravis) și diverse neuropatii (neuropatia diabetică, polineuropatia cronică autoimună, sindromul Guillain-Barre) prezintă sindrom muscular asociat cu anomalii electromiografice, dar cu valori normale ale enzimelor musculare și aspect normal al biopsiei musculare.

- *Distrofiile musculare* cum este distrofia musculară Duchenne reprezintă un grup de boli familiale cu mecanism de transmitere legat de cromozomul X, manifestate din copilărie cu sindrom muscular, modificări electromiografice și ale biopsiei musculare, dar cu valori normale ale enzimelor musculare.

- *Miopatiile de stocaj* trebuie diferențiate de polimiozită deoarece se pot manifesta cu sindrom muscular și rabdomioliză. Ele se caracterizează prin deficiențe enzimatică diferite în metabolismul glicogenului, lipidelor și purinelor, cu acumulare în fibra musculară a unor produși metabolici inter-

mediari; confirmarea lor diagnostică se face prin dozări enzimatiche specifice (miofosforilază, mioadenilat-deaminază, carnitină).

TABELUL II

### Diagnostic diferențial al slăbiciunii musculare

- 
1. *Miozite infecțioase:*
    - a) Miozite virale (V. gripal, V. coxsackie, V. E-B, HIV).
    - b) Miozite bacteriene (*Streptococ*, *Clostridium*, b. leprei).
    - c) Miozite parazitare (trichinoza, toxoplasmoza etc.).
  2. *Miopatii toxice* (alcool, D. Penicilamina, colchicina).
  3. *Miopatii endocrine* (hipo/hipertiroidism, acromegalie, hiperparatiroidism, b. Cushing, b. Addison).
  4. *Miopatii nutriționale:* deficiență de vit. E și D.
  5. *Miopatii neurologice:*
    - a) boli de denervare: SLA
    - b) boli ale joncțiunii neuro-musculare: miastenia gravis, sindromul Eaton-Lambert
    - c) neuropatii (neuropatia diabetică etc.)
  6. *Distrofii musculare* (distrofia musculară Duchenne)
  7. *Miopatii de stocaj:*
    - a) metabolismul glicogen: deficiență de miofosforilază (MF)
    - b) metabolismul lipidic: deficiență de carnitină
    - c) metabolismul purinic: deficiență de mioadenilatdeaminaza
  8. *Polimialgia reumatică.*
- 

– *Polimialgia reumatică* trebuie diferențiată de polimiozită datorită prezenței în tabloul ei clinic a sindromului muscular în care predomină durerea musculară ce afectează mușchii centurilor și gâtului, dar enzimele musculare, electromiografia și biopsia musculară sunt normale.

### TRATAMENT

Scopul tratamentului este de a supresa procesul inflamator tisular și astfel de a minimaliza pierderea de masă musculară.

**Corticoterapia** reprezintă, de obicei, în forma activă de boală, prima alternativă terapeutică. Ea se face cu *prednison* în doze de 1-2 mg/kg corp/zi, în doze divizate, timp de 1-2 luni; după ameliorarea clinică și biologică, dozele se reduc treptat, de ex. cu 5 mg la 10 zile, până la doza de 10-15 mg/zi, care poate fi continuat luni și chiar ani în posologie alternantă. În formele agresive de boală se poate începe cu metilprednisolon i.v. (1 g/zi timp de 3 zile) (*puls-terapie*), după care se continuă cu prednison pe cale orală. Răspunsul la tratament apare la intervale variabile (1-3 luni) și este necesar să fie evaluat clinic (sindrom muscular) și paraclinic (CPK, EMG). Riscul și efectele adverse ale tratamentului corticoterapic, în doze mari și pe termen lung, trebuie cântărit în raport cu beneficiul terapeutic. Ineficiența corticoterapiei este, în majoritatea cazurilor, urmarea administrării de posologii insuficiente, scăderii prea rapide a dozelor zilnice, erorii diagnostice sau asocierii cu o neoplazie. Se consideră că 75% din pacienți răspund favo-

rabil la corticoterapie cu supresia procesului inflamator, permițând oprirea tratamentului.

**Imunosupresia** se utilizează împreună cu corticoterapia în formele de boală agresivă cu manifestări viscerale, la pacienți care nu pot tolera doze mari de prednison sau în formele refractare la corticoterapie. Mai utilizate sunt methotrexatul și ciclofosfamida, cu următoarele scheme de tratament:

– *Methotrexat*: 5 mg i.v./săptămână crescând cu câte 5 mg/săptămână până la doza de 25 mg i.v./săptămână, după care posologia se continuă cu doza de 7,5 mg per os/săptămână, priză unică pe o perioadă de 6 luni-1 an. Este necesară și obligatorie urmărirea hematologică și hepatică.

– *Azathioprina* se folosește în doză de 2-3 mg/kg/zi ca alternativă a terapiei cu methotrexat. Ciclofosfamida poate fi administrată atât per os cât și i.v. în pulsterapie. Ciclosporina (2,5-5 mg/kg/zi) poate fi eficientă la pacienții care nu răspund la imunosupresoarele menționate. Folosirea pe perioade lungi de timp a imunosupresoarelor crește riscul de neoplazie și de aceea trebuie să se stabilească, prin tatonare, posologia minimă care induce supresia procesului inflamator.

**Imunoglobulinele administrate i.v.** în doză de 0,4 g/kg/zi 5 zile consecutiv induc ameliorarea cazurilor de PM/DM refractare la cortizonice și imunosupresoare.

**Plasmafereza** este indicată în dermatomiozita copilului cu vasculită, refractară la tratamentul convențional cu corticoterapie și imunosupresie.

Tratamentul chirurgical al tumorii în caz de paraneoplazie ameliorează substanțial sau vindecă boala.

**Prognostic.** Corticoterapia și imunosupresia au îmbunătățit evoluția bolii. Dacă în era înaintea corticoterapiei, mortalitatea era 50%, astăzi rata de supraviețuire este mare: 95% supraviețuire la 1 an, 80% supraviețuire la 5 ani și 73% supraviețuire la 8 ani. Rata de supraviețuire este mică în dermatomiozită/polimiozită asociată cu neoplazie.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- KAGEN L.J. – Inflammatory muscle disease – management – in „Rheumatology” Klippel, Dieppe (Ed.), Mosby Ed., 1994, p. 14.1.
- PLOTZ P.H., LEFF R.L., MILLER F.W. – Inflammatory and metabolic myopathies – în „Primer on the Rheumatic Disease”, 10th Ed. Schumacher, Klippel, Koopman (Ed.), Arthritis Foundation, 1993, p. 127.
- PLOTZ P.H., MILLER F.W. – Inflammatory muscle disease – etiology and pathogenesis – in „Rheumatology” Klippel, Dieppe (Ed.), Mosby Ed., 1994, p. 13.1.
- POPESCU E., IONESCU R. – Compendiu de reumatologie – ediția a III-a actualizată și adăugită, Ed. Tehnică, 1997.
- SPENCER R.T. – Inflammatory muscle disease – în „Rheumatology secrets” – West S.G. (Ed), Hanley & Belfus Inc. Ed., Mosby Ed., 1997, p. 141.
- WORTMANN R.L. – Inflammatory Disease of Muscle and Other Myopathies – in „Textbook of Rheumatology”, 5th Ed., Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Ed.), W.B. Saunders Company Ed., 1997, p. 1177.

## BOALA MIXTĂ A ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Prof. Dr. ȘT. ȘUȚEANU, Dr. P. IGNAT, Dr. M. BOJINCĂ,  
Dr. MARIANA SASU

Etiopatogenie .....	729	Evoluție, complicații .....	734
Morfopatologie .....	730	Tratament .....	734
Tablou clinic .....	731	Prognostic .....	735
Explorări paraclinice .....	733	Bibliografie selectivă .....	735

Bolile țesutului conjunctiv nu au totdeauna un aspect clinic caracteristic; uneori pacienții au asocieri de manifestări clinice întâlnite în mai multe colagenoze definite, ca de exemplu lupus eritematos sistemic (LES) și poliartrită reumatoidă (PR) sau LES și scleroză sistemică (SS) sau LES, SS și miozită. Cazurile de asocieri, incomplet definite sub aspect nosologic au primit numele de „*overlap syndrome*”. Boala mixtă a țesutului conjunctiv (BMTC) – descrisă și ca sindromul Sharp – reunește o combinație de date clinice similare cu cele din LES, SS, polimiozită și PR împreună cu modificări serologice relativ caracteristice, definite prin titruri înalte de anticorpi antinucleari circulanți cu specificitate pentru un antigen care este o ribonucleoproteină nucleară – U1 RNP.

BMTC nu este o boală rară, dar se diagnostichează adesea sub alte etichete; este mai puțin frecventă decât LES, dar de câteva ori mai frecventă decât polimiozita (PM) sau scleroza sistemică.

### ETIOPATOGENIE

Etiopatogenia BMTC este necunoscută, dar ca și în cazul altor boli de colagen, este considerată a fi de *cauză imună*. Studiile imunologice efectuate la pacienții cu BMTC au arătat inițial că aceștia au un titru înalt de anticorpi față de un antigen nuclear extractabil sensibil la ribonuclează și la tripsina (ENA). Ulterior s-a demonstrat că este vorba de ribonucleoproteine

(RNP) nucleare de talie mică (*small nuclear* – sn) bogate în uridină – U1 sn RNP sau U1 RNP. Aceste ribonucleoproteine fac parte din așa-numitul aparat celular de matisare (spliceosome) ca și cele care sunt ținta anticorpilor anti-Sm specifici LES. Cele două tipuri de anticorpi anti-U1 RNP și anti-Sm sunt direcționați contra unor componente proteice diferite din aceste snRNP. Astfel anticorpii anti U1 RNP au specificitate pentru un antigen de 68 kD. Prezența acestor anticorpi se asociază cu HLA-DR4 și HLA-DR2.

Studii genetice la pacienții cu BMTC cu HLA-DR2 și DR4 au arătat un set comun de aminoacizi pe lanțul beta pozițiile 26, 28, 30, 31, 32, 70 și 73. Aceștia formează un „buzunar” de legare a unor peptide antigenice care vor fi prezentate limfocitelor T, posibil cu rol în dezvoltarea bolii. Mai multe studii sugerează un rol al virusurilor în inițierea producției de anticorpi anti-U1 RNP. Se pare că există omologii de secvențe între virusuri gripale, retrovirusuri și U1 RNA.

Serurile conținând *anticorpi anti U1 RNP*, la titru înalt, dar nu anticorpi anti Sm, se găsesc de obicei la pacienții cu BMTC, și foarte rar, sau de excepție, la cei cu PM, PR. Chiar pacienții care au inițial aspectul clinic al unei alte boli de collagen (LES, SS, PR) dar au titruri înalte de anticorpi anti U1 RNP, aceștia dezvoltă după mai mulți ani o boală mixtă de țesut conjunctiv. În prezent se consideră că *existența titrurilor serice înalte de anticorpi anti U1 RNP reprezintă un test specific pentru BMTC*.

Există și alte argumente privind natura imunologică a BMTC, în afara titrurilor crescute de anticorpi anti U1 RNP: 1) hipergamaglobulinemia policlonală indicatoare de hiperreactivitatea celulelor  $\beta$ ; 2) deficitul celulelor T supresoare; 3) complexe imune circulante în perioadele de activitate a bolii și prezența acestor complexe în biopsiile renale; 4) hipocomplementemia; 5) prezența anticorpilor limfocitotoxici; 6) demonstrarea histologică a infiltratelor limfocitare în sinovială, inimă, ficat, mușchi, glande salivare, plămâni.

## MORFOPATOLOGIE

Datele histologice pentru BMTC sunt relativ puține pentru că numărul cazurilor studiate histologic este limitat.

Modificarea morfologică de bază este reprezentată de *leziuni vasculare difuze* cu proliferare intimală ușoară și hipertrofia mediei afectând vasele medii și mici. Această vasculopatie este diferită de cea din LES, unde există infiltrate inflamatorii perivasculare și necroză fibrinoidă și asemănătoare cu cea din SS. Astfel majoritatea pacienților cu BMTC prezintă modificări ale capilarelor subunghiale de tip sclerodermic (la examenul capilaroscopic). Afectarea arterelor renale poate conduce la hipertensiune renovasculară iar cea a arterelor pulmonare la hipertensiune pulmonară. Se pare că există o corelație între modificările vasculare pulmonare și cele ale capilarelor subunghiale. Pot fi afectate și alte teritorii vasculare (artere coronare, artere mezenterice etc.) dar modificările vasculitice nu au de obicei expresie clinică. Alte modificări patologice în BMTC includ infiltrat limfoplasmocitar



în glandele salivare, ficat, tract gastrointestinal și leziuni de tip miozitic. Fibroza redusă sau absentă deosebește modificările din BMTC de cele din SS.

### TABLOU CLINIC

Aspectul tipic al BMTC include poliartrită, fenomen Raynaud, tumefierea mâinilor sau sclerodactilie, boală pulmonară, miopatie și hipomotilitate esofagiană. Acest tablou clinic asociază astfel aspecte de LES, SS și PM.

La debut manifestările clinice sunt atipice și sindromul clinic se definește adesea după luni și ani. Inițial pot fi prezente numai artralgiile, mialgiile, fatigabilitate și fenomene vasospastice, astfel că majoritatea bolnavilor (60%) sunt etichetați a avea PR, SS, LES, PM sau „boală nediferențiată de țesut conjunctiv”. După o perioadă de luni și ani, pot să se adauge unele aspecte mai caracteristice ca alopecie, rash discoid, serozită, sindrom Raynaud, artrită deformantă.

În rare cazuri, boala poate îmbrăca o *formă acută* cu febră, miopatie inflamatorie, meningită aseptică, poliartrită, gangrenă digitală, abdomen acut sau nevralgie de trigemen.

În toate aceste cazuri, similare în parte cu colagenozele clasice, dar care nu au toate caracterele lor clinice și serologice, depistarea de Ac anti U1 RNP atrage atenția asupra existenței BMTC.

Prezentarea **manifestărilor clinice specifice BMTC** este utilă atât sub aspect diagnostic, cât și didactic;

1. *Semnele generale* sunt mai totdeauna prezente. Fatigabilitatea și astenia fizică sunt relativ specifice; adesea bolnavii au febră prin polimiozită, meningită aseptică, serozită sau infecții intercurrente. Pierderea în greutate survine mai ales când există afectare gastrointestinală, cu sindrom de malabsorbție.

2. *Afectarea tegumentelor și mucoaselor* este foarte frecventă în BMTC. Tumefierea mâinilor și degetelor se produce la 2/3 din pacienți: uneori la început sunt prezente paroxisme de vasospasm, cu fenomen Raynaud și îndurarea tegumentelor mâinilor. Aproape 1/3 din bolnavi au fenomene cutanate *lupus-like*, mai frecvent plăci discoidale și erupții în regiunea malară; alopecia, fotosensibilitatea, leziunile eritematoase difuze, teleangiectaziile periungghiale apar mai rar. Modificările cutanate simulează uneori SS sau DM-PM.

La nivelul mucoaselor se pot întâlni ulcerări bucale, sindrom *sicca*, perforația septului nasal. Biopsiile de piele arată – cu frecvență variabilă – depozite de Ig la joncțiunea dermo-epidermică.

3. *Afectarea articulară* este totdeauna prezentă. Bolnavii au dureri articulare și redoare matinală și peste 60% dezvoltă artrită. Deși artrita este nedeformantă, uneori capătă aspecte similare cu cele din PR (deviație ulnară, contractură în flexie, artrită mutilantă).

4. *Afectarea musculară* din BMTC se manifestă prin mialgiile, slăbiciune musculară și creșterea nivelurilor serice de CK (în special isoforma MM), LDH, aldolază etc. Miopatia este asemănătoare, clinic și histologic, cu PM

clasică. Datele electromiografice sunt tipice de miozită inflamatorie, iar biopsiile relevă grade variate de degenerescență a fibrelor musculare și infiltrat interstițial cu plasmocite și limfocite. Imunofluorescența evidențiază depozitele de IgG și IgM în unele vase sanguine și în jurul membranei sarcoplasmice.

La unii bolnavi febra însoțește miozita, iar alții au istoric de mialgii febrile, cu durată de câteva zile sau săptămâni. Miozita răspunde la corticosteroizi.

5. *Afectarea gastrointestinală.* Disfagia este rară, dar explorarea esofagiană evidențiază la aprox. 70% din bolnavi anomalii de motilitate în 1/3 distală a esofagului. Disfuncția esofagiană se corelează cu durată bolii; rareori refluxul esofagian duce la constituirea de ulceratii și stricturi.

Vasculita mezenterică este foarte rară; ea poate produce tablou clinic de abdomen acut. Uneori, durerile abdominale pot avea drept cauză serozita sau hipomotilitatea intestinală.

6. *Afectarea pulmonară* ar fi prezentă la 80% din bolnavi, dar în majoritatea cazurilor este asimptomatică. Aspectul radiologic și funcțional este de fibroză interstițială, cu desen reticulonodular bazal, mici colecții pleurale, capacitate vitală redusă și scăderea capacității de difuziune. Unii bolnavi au însă dispnee, durere pleurală și raluri uscate bazale.

Hipertensiunea pulmonară se poate instala în cursul bolii și este principala cauză de deces la pacienții cu BMTC. Apariția hipertensiunii pulmonare se datorează, în principal, proliferării intinale și hipertrofiei mediei de la nivelul arteriolelor pulmonare și mai puțin fibrozei pulmonare interstițiale ca în sclerodermie.

7. *Afectarea cardiacă* este rară și se întâlnește mai ales la copii. Pericardita este de obicei autolimitată. Miocardita, puțin simptomatică, se aseamănă din punct de vedere histologic cu miocardita autoimună. Unii pacienți, inițial diagnosticați cu LES, au miocardite și Ac. anti-U1RNP. Afectarea cardiacă poate fi însă secundară hipertensiunii renovasculare sau hipertensiunii pulmonare. Modificări electrocardiografice pot fi întâlnite la 20% din pacienți. Cele mai frecvente sunt hipertrofia ventriculară dreaptă, supraîncărcarea atrială dreaptă și tulburările de conducere intraventriculare.

8. *Afectarea renală.* Inițial s-a apreciat că afectarea renală în BMTC este extrem de rară și absența nefropatiei a fost considerată ca o condiție esențială a diagnosticului. Ulterior prin urmărirea prelungită a pacienților s-a constatat că afectarea renală apare la 25% din pacienți; cel mai frecvent aceasta este o glomerulonefrită membranoasă (asimptomatică de obicei dar putând determina sindrom nefrotic). Titrurile înalte de anticori anti-U1 RNP determină o protecție relativă contra dezvoltării unei glomerulonefrite difuze proliferative. Afectarea renală este de obicei ușoară și răspunde la tratament. Unii pacienți prezintă crize hipertensive renovasculare similare cu cele din SS.

9. *Afectarea sistemului nervos* se întâlnește la aprox. 10% din pacienți. Nevralgia de trigemen este manifestarea neurologică cea mai comună. Uneori se observă migrenă sau cefalee, însoțite de febră și mialgii pasagere, ca într-o infecție virală. Meningita aseptică, convulsiile, encefalopatia reprezintă excepții.

## EXPLORĂRI PARACLINICE

Sub aspectul modificărilor biologice BMTC sumează anomalii întâlnite în alte colagenoze, de care adesea nu poate fi diferențiată.

La aproximativ 75% din pacienți se întâlnește o *anemie* de tip inflamator cronic; anemia hemolitică este rară, deși testul Coombs este adesea pozitiv. *Leucopenia*, *limfopenia* și *trombocitopenia* sunt posibile. VSH este accelerată, și se corelează cu activitatea bolii. La 10% din bolnavi reacția VDRL este pozitivă, iar cel puțin 1/3 au *factor reumatoid*. Complementul seric este scăzut sau normal, iar complexele imune circulante inconstant crescute. *Hipergamaglobulinemia* este frecventă.

*Explorarea imunologică.* Prin definiție toți pacienții cu BMTC au anticorpi antinucleari și anticorpi anti-U1 RNP prezenți. Anticorpul anti-ADN dublu catenar și anti-Sm sunt de regulă absenți.

**Diagnosticul BMTC** este dificil, mai ales la debutul său când îmbracă aspect de SS, LES, PM sau PR. De obicei, asociația de manifestări clinice, relativ specifice și titruri serice înalte de Ac anti U1 RNP ușurează diagnosticul. În tabelul I sunt sintetizate criteriile de diagnostic în BMTC. Diagnosticul pozitiv poate fi afirmat atunci când sunt îndeplinite următoarele trei condiții: 1) prezența celor două simptome comune; 2) prezența anticorpilor anti U1 RNP; 3) prezența uneia sau mai multor caracteristici (III) din două sau trei din categoriile de diagnostic A, B sau C. Multe din cazuri însă sunt apreciate cu denumirea generală de „colagenoză nediferențiată” sau „boală nediferențiată de țesut conjunctiv”. Tabelul II sintetizează elementele principale ale diagnosticului diferențial în BMTC.

TABELUL I

## Criterii de diagnostic în BMTC

- 
- |   |  |
|---|--|
| I. Simptome comune  |  |
| 1. Fenomen Raynaud  |  |
| 2. Tumefacții ale mâinilor sau degetelor  |  |
| II. Anticorpi anti-U1 RNP   |  |
| III. Caracteristici mixte   |  |
| A. De tip LES   |  |
| 1. Poliartrită  |  |
| 2. Adenopatii   |  |
| 3. Eritem facial  |  |
| 4. Pericardită sau pleurezie  |  |
| 5. Leucopenie sau trombocitopenie   |  |
| B. De tip sclerodermie  |  |
| 1. Sclerodactilie   |  |
| 2. Fibroză pulmonară, modificări restrictive sau reducerea capacității de difuziune |  |
| 3. Hipomotilitate sau dilatație a esofagului  |  |
| C. De tip polimiozită   |  |
| 1. Slăbiciune musculară   |  |
| 2. Nivel seric crescut al enzimelor musculare                                       |  |
| 3. Examen electromiografic cu aspect miogen   |  |
-

TABELUL II

## Diagnosticul diferențial al BMTC (după E. Popescu)

<i>Elemente clinice, biologice</i>	<i>BMTC</i>	<i>LED</i>	<i>SS</i>	<i>PR</i>	<i>PM</i>
Fenomen Raynaud	++++	+	++++	rar	+
Hipomotilitate esofagiană	+++	rar	++++	0	rar
Boală pulmonară	+++	+	++	+	+
Miozită	+++	+	+	+	++++
Poliartrită	++++	+++	+	++++	+
Linfadenopatie	++	++	rar	++	rar
Leucopenie	++	+++	rar	rar	rar
Glomerulonefrită	+	+++	++	rar	rar
Scleroză difuză	+	rar	++++	0	+
Hipergama-globulinemie	++++	+++	+	+	+
Ac anti RNP	++++	+	rar	0	rar
Ac anti ADN	+	++++	+	rar	rar
Ac anti Sm	rar	+++	0	0	rar
Hipocomplementemie	+	++++	rar	0	rar

## EVOLUȚIE. COMPLICAȚII

Evoluția BMTC este lent progresivă, cu afectare multisistemică, dar mai puțin severă decât a LED. S-a dovedit că pacienții cu titruri înalte de anticorpi anti-U1 RNP au o prevalență scăzută a manifestărilor renale și neurologice severe. Apariția hipertensiunii pulmonare, a miocarditei sau a hipertensiunii renovasculare reprezintă elemente de evoluție complicată, care pot conduce la deces. Principala cauză de deces este hipertensiunea pulmonară. Multe din manifestările BMTC răspund însă inițial la corticosteroizi, în afara manifestărilor sclerodermice-like, care sunt mai rezistente și pot deveni dominante mai tardiv în cursul bolii.

## TRATAMENT

Îngrijirea efectivă a pacienților cu BMTC este complicată datorită variației organelor afectate și mai ales oscilațiilor mari în definirea diagnosticului.

Pentru formele de boală medie se recomandă o terapie cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau hidroxiclorochină. Folosirea dozelor moderate – mari de cortizon (80-120 mg/zi) este indicată în pleurezii, pericardită, miocardită, meningită aseptică, nefropatie, miozită. Răspunsul la medicație corticosterooidă este bun, cel puțin inițial. Determinările viscerale necesită de obicei asociația cortizon + medicație imunosupresoare.

Hipertensiunea pulmonară se tratează cu imunosupresive (ciclofosamidă în special), cortizonice, anticoagulante, blocați ai canalelor de calciu, prosta-

ciclină intravenos și inhibitori de enzimă de conversie. În cazul fenomenului Raynaud se administrează, mai ales în sezoanele reci, vasodilatatoare de tipul nifedipinei 10 mg  $\times$  3-4/zi. Pacienții cu afectare esofagiană pot fi tratați cu metoclopramid (10 mg  $\times$  3/zi) sau cisaprid (10 mg  $\times$  3-4/zi) iar la cei cu reflux gastroesofagian se adaugă ranitidină (150-300 mg/zi) sau famotidină (20-40 mg/zi) sau omeprazol (20-40 mg/zi).

### PROGNOSTIC

În ansamblu BMTC are un răspuns relativ bun la corticoterapie și un prognostic favorabil. Pacienții cu titruri înalte de Ac anti U1 RNP au o mică prevalență a afectării renale severe sau neurologice. Ca și în SS sau LES, prognosticul depinde de severitatea afectării organelor importante (inimă, plămâni, rinichi, sistem nervos). Formele de BMTC asemănătoare cu LES par a răspunde mai bine la corticosteroizi, decât cele asemănătoare cu SS.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BENETT R.M. – Mixed connective tissue disease and other overlap syndrome. Textbook of Rheumatology 5-th. Ed. Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (eds.), Saunders, 1997, p. 1065-1078.
- DORIA A., GHIRARDELLO A. DE ZAMBIASI P. et al – Japanese diagnostic criteria for mixed connective tissue diseases in Caucasian patients, J. Rheumatol, 19:259-264, 1992.
- KANEOKA H., HSU K.C., TAKEDA Y. et al. – Molecular genetic analysis of HLA-DR and HLA-DQ genes among anti-U1-70 kd autoantibody positive connective tissue patients, Arthritis Rheum 35:83-94, 1992.
- PENG S.L., HARDIN J.A., CRAFT J. – Antinuclear antibodies, Textbook of Rheumatology 5-th, Ed. Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds), Saunders, 1997, p. 250-266.
- SMOLEN J., STEINER G. – Mixed connective tissue disease, Arthritis Rheum., 41:5, 768-777, 1998.



## CAPITOLUL XXXI

# SINDROMUL SJÖGREN

Prof. Dr. EUGEN D. POPESCU, Conf. Dr. RUXANDRA IONESCU,  
Conf. Dr. DENISA PREDEȚEANU

Definiție .....	737	Explorări paraclinice .....	739
Incidență și prevalență .....	737	Diagnostic .....	739
Etiopatogenie și morfopatologie .....	737	Tratament .....	740
Tablou clinic .....	738	Bibliografie selectivă .....	740

**Definiție.** Sindromul Sjögren este o boală inflamatorie cronică de cauză necunoscută caracterizată printr-o distrugere progresivă a glandelor salivare și lacrimale, care conduce la scăderea producției de salivă și lacrimi cu producerea uscăciunii gurii și ochilor (sindromul sicca). Boala se asociază frecvent cu alte suferințe reumatologice și autoimune (poliartrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sclerodermia) constituind *sindromul Sjögren secundar*. Există și o *formă primară* care nu se însoțește de nici o altă suferință.

**Incidență și prevalență.** Sunt afectate de 10 ori mai frecvent femeile decât bărbații. Vârsta debutului bolii se situează între 30 și 50 de ani. Deși incidența exactă a bolii nu este cunoscută se apreciază că 30% din pacienții cu poliartrită reumatoidă, 10% din cei cu lupus eritematos și 1% din cei cu sclerodermie au un sindrom Sjögren secundar.

## ETIOPATOGENIE ȘI MORFOPATOLOGIE

În etiologia bolii au fost implicați *factori genetici, hormonal și posibil infecțioși*. La acești bolnavi se întâlnesc cu frecvență mai mare ca în populația generală HLA B8, DR3 (în forme primare), DR4 (în forme secundare). Predominanța la sexul feminin sugerează rolul estrogenilor în inducerea unei hiperreactivități imune față de o eventuală infecție posibil virală. Etiologia virală a fost frecvent suspectată, dar niciodată dovedită. Distrugerea glandelor salivare și lacrimile se realizează prin contribuția mecanismelor imune mediate atât celular cât și umoral. Infiltratele limfomonocitare masive glan-

dulare atestă implicarea mecanismului imun celular, în timp ce prezența nivelului crescut de complexe imune circulante, hipergamaglobulinemia și producția crescută de autoanticorpi (SS A = anti Ro și SS B = anti La) susțin implicarea mecanismului imun umoral.

**Leziunile clasice anatomopatologice** sunt constituite din infiltrat limfoplasmocitar distribuit în jurul ducturilor glandulare intralobulare, atrofie acinară, modificări metaplastice și proliferative ale celulelor ductale. Limfocitele sunt reprezentate predominant de T helper (CD4+) în timp ce limfocitele B reprezintă aproximativ 20% din totalul limfocitelor. Celulele mononucleare din infiltrat pot fi agregate în foliculi care împreună cu celulele ductale proliferate induc ocluzii și dilatații supraiacente ale canalelor majore glandulare. Cu tot infiltratul limfomonocitar masiv septurile interlobulare rămân intacte, ceea ce deosebește sindromul Sjögren de tumorile limfoide. Aceleași caractere histologice se pot întâlni în cazul coafectărilor organelor parenchima-toase (plămâni, rinichi, sistem nervos) și chiar ganglionilor limfatici care capătă uneori aspect pseudolinfomatos.

### TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale sindromului Sjögren sunt urmarea, în special, a scăderii secreției lacrimale și salivare.

*Manifestările oftalmologice (keratoconjunctivita sicca)* constau în senzația de uscăciune a ochilor, de arsură, de corpi străini intraoculari, de dificultate de a deschide ochii. Bolnavii nu pot plânge, au uneori vederea încețoșată și prezintă fotosensibilitate. Obiectiv se constată conjunctive hiperemice, keratită filamentoasă, eroziuni corneene și deseori infecții bacteriene oculare secundare. Testul Schirmer efectuat cu o hârtie de filtru lată de 0,5 cm, îndoită la 0,5 cm de un capăt și plasată în sacul conjunctival arată o reducere a umezirii hârtiei de filtru chiar la o stimulare a secreției lacrimale cu vapori de amoniac 10% emanați la 20 cm de nas. În mod normal, hârtia de filtru se umezește în timp de 5 minute pe o lungime de 15 mm. O umezire sub 5 mm indică o diminuare importantă a secreției lacrimale. Examenul oftalmologic confirmă leziunile corneene și evidențiază keratita filamentoasă. Conjunctivita determinată de stafilococul auriu poate surveni ca o complicație.

Manifestările induse de *scăderea secreției salivare* se exprimă prin senzația de gură uscată, prin dificultatea de a înghiți alimente solide și necesitatea de a bea lichide în timpul mesei. Obiectiv se constată o mărire unisau bilaterală a glandelor parotide care la palpare sunt ferme, neregulate și posibil dureroase. Tumefacția glandelor parotide este întâlnită la 60% din pacienții cu sindrom Sjögren primar și este rară în formele de sindrom Sjögren secundar. Fisurile orale, mai ales la colțurile gurii, sunt frecvente. Uneori se constată și atrofii ale papilelor linguale.

*Alte manifestări clinice.* Uscăciunea mucoasei nazale poate duce la epistaxis și se poate extinde și la tractul respirator superior favorizând apariția bronșitelor și a pneumoniilor. Tegumentele sunt uscate, uneori cu ulcerări



și elemente purpurice. Alte manifestări clinice pot fi urmarea reducerii secreției gastrice acide și a secreției pancreatice.

*Afectările extraglandulare* sunt mai frecvente la pacienții cu sindrom Sjögren primar. La 40% din aceștia se înregistrează *afectarea renală* constând din nefrite interstițiale cu acidoză tubulară, aminoacidurie, glicozurie, diabet zaharat nefrogen. Într-un procent mic de cazuri pot să apară și glomerulonefrite prin depunere de complexe imune în contextul unor fenomene vasculitice. 25% din pacienții cu sindrom Sjögren dezvoltă *vasculită*, exprimată și prin purpura cutanată palpabilă pe membrele inferioare și *neuropatii periferice* și centrale ca urmare a vasculitei vasa nervorum. Aproape 1/2 din bolnavii cu sindrom Sjögren au *poliartrită sau artralgi*, frecvent îndeplinind criteriile de PR.

*Fenomenul Raynaud* este prezent la 20% din bolnavi.

*Afectarea pulmonară* se exprimă clinic prin dispnee și tuse ca urmare a unei pneumonii interstițiale. Pot să apară de asemenea bronșiectazii, obstrucție ireversibilă de căi aeriene, infecții secundare.

La aprox. 10% din pacienții cu sindrom Sjögren apar *limfoproliferații*. „Pseudolinfomul” se manifestă clinic prin adenopatie, tumefacția glandei parotide, splenomegalie, hiperglobulinemie și eventual determinări extraglandulare. Există de asemenea un risc crescut de limfoproliferații maligne.

## EXPLORĂRI PARACLINICE

Sindromul Sjögren se însoțește de numeroase anomalii biologice ca anemie normocromă, leucopenie, creșteri ale VSH. Hiperreactivitatea limfocitelor B se exprimă prin hipergamaglobulinemie policlonală. Autoanticorpii prezenți pot fi îndreptați atât împotriva unor componente nucleare cât și împotriva ducturilor epiteliale ale glandelor salivare, tireoglobulinei, celulelor parietale gastrice, mitocondriilor. Factorul reumatoid este prezent la 75-90% dintre bolnavi. Dintre anticorpii antinucleari au specificitate pentru sindromul Sjögren cei anti SS-A (Ro) și anti SS-B (La) fiind prezenți la peste 50% dintre pacienți. Anticorpii anti Ro sunt frecvent întâlniți în formele secundare asociate cu lupusul eritematos sistemic. Crioglobulinemia este prezentă, ca și nivelul crescut al complexelor imune. În salivă se pot detecta uneori valori mari ale IgM și IgG, sintetizate local la nivelul infiltratelor limfocitare salivare. Limfocitele T din sângele periferic sunt scăzute la o treime din pacienți.

## DIAGNOSTIC

Pentru diagnosticul sindromului Sjögren este utilă triada keratoconjunctivită sicca, xerostomia și infiltrarea cu celule mononucleare ale glandelor salivare. Aceasta se evidențiază prin *biopsia de glande salivare minore de la nivelul buzei inferioare*. Afectarea glandelor salivare minore ale buzei inferioare permite chiar un diagnostic histologic cantitativ. Prezența a mai mult

de o aglomerare (focus) de peste 50 limfocite pe o suprafață de 4 mm pătrați are o valoare diagnostică aproape absolută. Sialografia deși este utilă evidențiind modificările anatomice de la nivelul ducturilor salivare este dureroasă și predisune la infecții. *Scintigrafia cu tehnexiu radioactiv* arată captare, concentrare și excreție deficitară. *Măsurarea debitului salivar* poate să scoată în evidență scăderea secreției. Asocierea cu altă boală reumatică permite diagnosticul de sindrom Sjögren secundar.

**Diagnostic diferențial.** Clinic un sindrom „like-sicca” poate să apară într-o serie de alte suferințe ca: hiperlipoproteinemia tip IV și V, hemocromatoza, sarcoidoza și amiloidoza.

*Sindromul limfocitozei infiltrative difuze (SLID)* poate mima sindromul Sjögren și este întâlnit la pacienții cu infecție HIV. Tabloul clinic include febră, adenopatii, pierdere ponderală și hipertrofia bilaterală a glandelor parotide. Spre deosebire de pacienții cu sindrom Sjögren xeroftalmia și keratoconjunctivita sicca se întâlnesc mult mai rar, în schimb xerostomia, infecțiile recurente de căi aeriene superioare, pneumonia limfocitară interstițială, infiltrarea limfocitară a mucoasei gastrice, hepatita limfocitară, nefrita interstițială limfocitară, meningita aseptică și neuropatiile senzitivomotorii pot fi întâlnite frecvent la pacienții cu infecție HIV. O altă diferență constă în faptul că infiltratul limfocitar la pacienții cu SLID se produce cu celule TCD8+ și nu cu TCD4+ cum se întâlnește în sindrom Sjögren.

## TRATAMENT

Acesta se adresează atât sindromului sicca cât și coafectărilor viscerale. Pentru uscăciunea ochilor se recomandă instilații cu lacrimi artificiale conținând metilceluloză. Pentru gură se recomandă o igienă riguroasă, alimentație predominant păstoasă, aport hidric crescut. Candidozele orale se tratează cu nistatin în cure prelungite. Administrarea de bromhexin per os în doză de 48 mg/zi poate modifica consistența salivei diminuând senzația de uscăciune. Recent s-a introdus alături de substituenți de salivă, folosirea orală de tablete de pilocarpină (Salagen). Corticoterapia reduce tumefacția glandei parotide, iar agenții imunosupresori scad infiltratele limfocitare extraglandulare și îmbunătățesc funcția glandelor exocrine. Utilizarea lor este limitată la pacienții cu manifestări severe renale și pulmonare deoarece poate transforma un pseudolinfom în limfom.

**Prognostic.** În general este bun dacă se acordă atenția cuvenită igienei bucale și umectării mucoaselor. Pacienții cu sindrom Sjögren secundar au manifestări clinice mai puțin severe decât cei cu forma primară de boală.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BUCHANAN W.W., KEAN W.F. – Sjögren syndrome – în „Diagnostic and management of rheumatic diseases” 2nd Ed. Katz (Ed), Lippincott, 1990, p. 520.

- POPESCU E., IONESCU R. – Sindrom Sjögren în „Compendiu de Reumatologie“, ed. III-a, Ed. Tehnică, 1999, p. 249.
- MOUTSOPOULOS H.M., BOMBARDIERI S. – Le syndrome de Gougerot-Sjögren, Symposium XIII eme Congres de Rheumatologie en Europe nr. 2, vol.24, 1995, p. 44
- VLACHOYIANNOPOULOS, MOUTSOPOULOS H.M. – Traitement du syndrome de Gougerot Sjögren in Rheumatologie en Europe, nr. 2, vol. 24, 1995, p. 63.



## CAPITOLUL XXXII

# VASCULITE

Prof. Dr. EUGEN D. POPESCU, Conf. Dr. RUXANDRA IONESCU,  
Conf. Dr. DENISA PREDEȚEANU

Probleme generale .....	743	Vasculitele prin hipersensibilizare .....	751
Definiție .....	743	Tipuri de vasculite prin hipersensibi-	
Patogenie .....	744	lizare .....	751
Clasificare .....	746	Granulomatoza Wegener .....	752
Poliarterita nodoasă .....	747	Arterita temporală .....	754
Morfopatologie .....	747	Polimialgia reumatică .....	755
Tablou clinic .....	748	Arterita Takayasu .....	756
Explorări paraclinice .....	748	Boala Kawasaki .....	756
Diagnostic .....	749	Eritemul nodos .....	757
Tratament .....	749	Boala Behçet .....	757
Angiita alergică granulomatoasă (boala		Bibliografie selectivă .....	758
Churg-Strauss) .....	750		

## PROBLEME GENERALE

**Definiție.** Vasculitele sunt boli inflamatoare ale peretelui vaselor sanguine. Inflamația poate afecta orice vas (arteră, venă, capilar), de orice calibru și cu orice topografie. Tromboflebita nu este inclusă în rândul vasculitelor pentru că se consideră că tulburarea inițială este cea de coagulare, iar inflamația peretelui venos este secundară. Prin termenul de vasculită se înțelege astfel inflamația peretelui arterial. Consecințele procesului inflamator vascular se exprimă atât prin semne și simptome generale de inflamație cât și prin manifestări clinice consecutive îngustării sau ocluziei lumenului vascular, cu ischemia țesuturilor tributare. Procesul inflamator vascular apare atât în cadrul unor boli inflamatoare ca lupusul eritematos sistemic, poli-miozita, poliartrita reumatoidă (forme secundare), cât și de sine stătătoare (forme primitive). În acest din urmă caz peretele vascular poate fi sediul unei inflamații cu infiltrat celular și necroză fibrinoidă (vasculita necrotizantă), sau cu formarea de granuloame (vasculita granulomatoasă). Leziunile

vasculitice sunt cel mai frecvent segmentare, dar pot fi și generalizate sau localizate.

## PATOGENIE

Mecanismul de producere al vasculitelor are multiple neclarități și este într-o îmbogățire și reînnoire permanentă. Se consideră, în prezent, că există mai multe mecanisme de producere a bolii care determină apariția vasculitei necrotizante sau a celei granulomatoase.

În *vasculitele necrotizante* se remarcă o mare bogăție de leucocite polimorfonucleare cu necroză a peretelui vascular, rezultat al marii încărcături enzimactice leucitare. Vasculitele necrotizante se produc mai ales când inflamația peretelui vascular afectează artere de calibru mediu și mic care au o structură dominant musculară. Declanșarea acestui tip de inflamație poate fi urmarea acțiunii unuia sau mai multor factori etiopatogenici.

O acțiune directă a factorilor etiologici este exemplificată de **infecția celulei endoteliale**. Mai multe microorganisme pot determina vasculită prin acest mecanism. Printre ele se numără stafilococul, streptococul, salmonela, yersinia, rickettsia, fungi, virusuri (ca cel al hepatitei, rubeolei, HIV etc.). Celulele endoteliale infectate fixează leucocitele prin amplificarea aderenței leucocitare, prin creșterea expresiei MHC de clasa II, prin sinteza și eliberarea de citokine etc. Ele participă intens la reacția imună locală.

Deși incomplet lămurit, mecanismul de producere imunologic are cele mai multe argumente. Mecanismul de producere prin intermediul **complexelor imune** și-a găsit un suport explicativ în patogenia bolii serului și a fenomenului Arthus, situații în care injectarea de proteine heterologe produce un răspuns imun cu efecte de tip vasculitic. Argumente suplimentare sunt oferite de bolile umane care recunosc ca mecanism de producere participarea complexelor imune, cum sunt lupusul eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, crioglobulinemia mixtă etc. Cu toate acestea, în puține cazuri s-a putut identifica antigenul participant la complexe imune în sânge sau în țesuturi. Este cazul ADN identificat în țesuturi în cazul lupusului, a antigenului HBs în cazul unor vasculite. Mai mult succes s-a înregistrat în detectarea tisulară a Ig sau a unor fracții de complement, martori incontestabili ai contribuției imune. Nu trebuie uitat că gamaglobulinele agregate au aceleași proprietăți imunobiologice ca și un complex imun format dintr-un antigen și o moleculă de anticorp. Depunerea complexelor imune în țesuturi este urmarea principală a persistenței lor circulatorii, fenomen datorat în mare parte incapacității normale de epurare a acestora de către sistemul monocit/macrofag. Calitatea și tipul antigenului ca și factorii biologici proinflamatori de proveniență locală sau generală sunt responsabili, alături de caracterele fizicochimice ale complexelor imune și de condițiile hemodinamice speciale, de localizarea acestora într-un vas de un anumit calibru.

**Anticorpul anticelulă endotelială** au fost identificați în mai multe situații clinice ca în reacția de expulsie a grefei, în purpura trombotică trombo-

citopenică, în sindromul hemolitic uremic, în diverse vasculite ca sindromul Kawasaki, granulomatoza Wegener. Faptul că nu în toate vasculitele se detectează anticorpi anticelulă endotelială sugerează că ei pot fi atât o consecință cât și o cauză a leziunilor vasculare imune.

Modalitățile prin care anticorpii anticelulă endotelială sunt nocivi sunt variate. Agresiunea anticorpilor poate fi directă, cu contribuția complementului, sau pot media reacția de citotoxicitate (citotoxicitate mediată de anticorpi – ADCC). Un rol special se acordă în ultima vreme anticorpilor denumiți ANCA (*Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies*). În prezent, ei sunt implicați în patogenia mai multor tipuri de vasculite necrotizante și se identifică în serul acestor bolnavi în proporții variate. Ținta acestor anticorpi este o serinprotează (proteinaza 3 = PR3) care se găsește în granulele primare ale neutrofilelor, monocitelor, macrofagelor imature. Ei dau la imunofluorescență o imagine granulară cu granule mari, grosolane și sunt denumiți din cauza localizării în citoplasmă c-ANCA. Localizarea perinucleară a zonelor de imunofluorescență este caracteristică anticorpilor p-ANCA ce au ca substrat o mieloperoxidază (MAO). Sub influența unor citokine proinflamatorii (TNF- $\alpha$  IL-1, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) celulele endoteliale exprimă pe suprafața lor PR3 și MAO, elemente ce devin ținta anticorpilor serici. Cum în procesul inflamator se formează cantități mari de citokine se poate presupune ca celula endotelială poate deveni cu ușurință o țintă imună.

În ceea ce privește *vasculitele granulomatoase* lucrurile sunt și mai puțin precise. Este de asemenea implicată mobilitatea comportamentală a celulei endoteliale care în condiții date se poate manifesta ca o celulă prezentatoare de antigen și care poate coordona dezvoltarea unei reacții imune de tip celular, cu dezvoltarea de granuloame în peretele vascular. Exprimarea determinantilor HLA pe suprafața celulei endoteliale sub influența IFN- $\gamma$  permite participarea ei la răspunsul imun prin interacțiunile pe care le dezvoltă cu limfocitele T helper (T CD4+). În plus celula endotelială poate secreta multiple tipuri de citokine, unele cu efecte autocrine și paracrine. În acest context se creează condițiile atracției și aglomerării de celule mononucleare la locul inflamației.

*Inflamația peretelui vascular*, indiferent prin ce modalitate patogenică se produce, poate merge de la o simplă creștere a permeabilității până la necroza peretelui. În acest ultim caz, acumularea trombocitară ca și modificarea comportamentului celulei endoteliale care dezvoltă proprietăți procoagulante pot declanșa formarea unei tromboze vasculare locale. În condiții de inflamație, celula endotelială exprimă factorul tisular care fixează factorul seric VIIa și activează calea extrinsecă a coagulării. De asemenea, este redusă expresia trombomodulinei, iar fibrinoliza este deprimată.

Mediatori chimici variați, de diverse origini, pot induce suplimentar proliferare celulară. În plus lezarea celulei endoteliale afectează sinteza și secreția substanțelor vasodilatatoare cum sunt NO (oxidul nitric), asimilat factorului endotelial de relaxare (*Endothelial Derived Relaxing Factor* = EDRF)

și a prostaciclinei. Mecanismele vasoconstrictoare rămân astfel neechilibrate și se produce vasoconstricție.

Toate aceste procese, inflamație, tromboză, proliferarea celulelor vasculare și vasoconstricție duc la îngustarea sau obstruarea lumenului vascular cu consecințe hemodinamice importante asupra țesuturilor irigate, consecințe care merg de la ischemie la necroză. Necroza peretelui vascular poate duce uneori la ruptura vasului și hemoragii. Alteori evoluția inflamației vasculare și a trombului au ca urmare procese de fibroză cu dezvoltarea de anevrisme, stenozări sau refacere integrală anatomică și funcțională.

Elementele de mare greutate diagnostică în cazul vasculitelor sunt constituite de examenul clinic (de ex. necrozele tegumentare sunt vizibile), angiografie și examenul biptic.

Terapia generală se adresează în egală măsură procesului inflamator, mecanismelor sale de producere și modificărilor de coagulare pe care le produce. Astfel, elementele cheie ale tratamentului sunt constituite din preparate cortizonice, imunosupresive, anticoagulante și mai recent anticori monoclonali care se adresează diverșilor mediatorii chimici proinflamatori sau receptorilor celulari ai acestora.

## CLASIFICARE

Vasculitele au fost clasificate după mai multe criterii: *etiologice, patogenice sau morfologice*. Cea mai simplă clasificare este cea care se face în raport cu tipul și dimensiunea vaselor afectate: artere mari (elastice), medii (musculare), mici (arteriale capilare, venule, vene) (tabelul I). Greutatea unei sistematizări rezidă în faptul că suferințele sunt foarte heterogene și au foarte multe suprapuneri clinice, ceea ce pretează deseori la confuzii.

O clasificare ideală bazată pe recunoașterea agentului etiologic este ne-realizabilă, deoarece în cea mai mare parte a cazurilor antigenul este necunoscut. O clasificare „de lucru” larg răspândită, este cea propusă de Fauci (tabelul II).

TABELUL I

Clasificarea vasculitelor după mărimea vasului afectat

<i>Tipul vasului afectat</i>	<i>Sindromul clinic</i>
Artere mari (aorta și ramurile primare)	Arterita Takayasu
Artere cu calibru mare și mediu	Arterita temporală
(ramuri aortice primare și secundare)	Polimialgia reumatică
Artere cu calibru mediu și mic	Poliarterita nodoasă
	Trombangeita obliterantă
	Sindromul Churg-Strauss
	Granulomatoza Wegener
	Boala Kawasaki
	Vasculite secundare (boli reumatice, maligne etc.)
Vase mici (arteriole, capilare, venule)	Purpura Henoch-Schonlein
	Vasculite de hipersensibilizare
	Vasculite hipocomplementenice
	Crioglobulinemia mixtă



TABELUL II

**Clasificarea vasculitelor după Fauci**

- 
- *Vasculitele necrozante sistemice*
    - Poliarterita nodoasă
    - Angiita alergică și granulomatoasă
    - Sindromul de poliangită complexă
  - *Vasculite prin hipersensibilizare*
    - Factori exogeni dovediți sau suspecti
      - Purpura Henoch-Schönlein
      - Boala serului și suferințe înrudite
      - Vasculite induse de medicamente
      - Vasculite asociate bolilor infecțioase
    - Factori endogeni probabil implicați:
      - Vasculite asociate neoplasmelor
      - Vasculite asociate colagenozelor
      - Vasculite asociate deficiențelor fracțiilor de complement
  - Granulomatoza Wegener
    - Arterita cu celule gigante
    - Arterita temporală
    - Arterita Takayasu
  - Alte sindroame vasculitice
    - Boala Kawasaki
    - Vasculita izolată a sistemului nervos central
    - Trombangeita obliterantă
- 

**POLIARTERITA NODOASĂ**

**Definiție.** Poli- sau periarteritra nodoasă este cunoscută și sub numele de boala Küssmaul Maier. Este o vasculită care afectează arterele medii și mici, în special în zonele de bifurcație sau ramificare. Leziunile sunt segmentare, lăsând arii de țesut sănătos între ele. Boala este mai frecventă la bărbați (raportul B/F = 3/1) și în decada a 4-a – a 5-a de viață, 30-40% din pacienți sunt purtători de antigen HB<sub>s</sub>.

**MORFOPATOLOGIE**

Leziunea vasculară constă în *inflamația necrozantă a arterelor musculare medii și mici*.

În evoluția histologică a leziunilor se remarcă inițial o infiltrare cu leucocite polimorfonucleare ce cuprinde întreaga grosime a peretelui vascular. În plus se produce necroză fibrinoidă și fragmentarea sau dispariția laminei elastice interne. Celulele endoteliale apar deteriorate, ceea ce duce la dezvoltarea unei tromboze locale. În evoluție, aspectul histologic se modifică prin apariția celulelor mononucleare, prin proliferarea fibroblastică și prin organizarea trombului. Cicatrizarea leziunii este marcată de îngroșarea fibrotică a peretelui arterial. Fragmentarea membranei elastice interne este un element caracteristic. Este specific faptul că pe un segment arterial se pot întâlni le-

ziuni vasculare de diverse vârste evolutive. Zonele afectate pot deveni sediul unor stenozaări, anevrisme sau rupturi vasculare. Procesul inflamator interesează arterele diverselor organe. Arterele cu cea mai frecventă afectare sunt cele care irigă rinichiul, cordul, ficatul, tubul digestiv, sistemul nervos, tegumentele. Se remarcă lipsa interesării arterei pulmonare și a splinei.

### TABLOU CLINIC

Tabloul clinic exprimă semne caracteristice inflamației și semne de suferință ischemică a organelor cu circulație sanguină compromisă. *Semnele generale*, aproape totdeauna prezente, sunt nespecifice și constau din cefalee, dureri abdominale, mialgii, febră, pierdere ponderală, alterarea stării generale. *Afectările organice* cele mai frecvente sunt cele renale, musculoarticulare, nervoase, gastrointestinale, cutanate.

– *Manifestările renale* se întâlnesc la aproximativ 60% dintre pacienți. Ele sunt urmarea afectării arterelor interlobare, arcuate și uneori a celor interlobulare și aferente. Leziunile glomerulare sunt de tip glomerulonefritic proliferativ cu dispoziție segmentară mai rar difuză. Apare în plus o hiperplazie a aparatului juxtaglomerular. Aceste leziuni explică prezența hematuriei, a proteinuriei, a hipertensiunii arteriale severe, cu caractere maligne și în final dezvoltarea, cu grade variate de rapiditate, a insuficienței renale. Leziunile vasculitice renale pot produce, de asemenea, infarct renal unic sau multiplu.

– *Manifestările musculoarticulare* se exprimă ca artralgii, artrite și/sau mialgii, cu sau fără atrofii musculare.

– *Manifestările neurologice* – element esențial de boală, ca și cele renale, apar ca mono- sau polinevrite senzitivo-motorii sau, mai rar, prin crize comitiale, accidente vasculare cerebrale, tulburări de comportament.

– *Manifestările digestive* rezultă din ischemia sau infarctul de organ (tub digestiv, ficat, pancreas) și apar cu dureri, greață, vărsături, hemoragie, mai rar perforație.

– *Manifestările tegumentare* se exprimă ca: rash, purpură, livedo reticularis, noduli, infarcte și ulceratii, elemente ce apar mai ales la membrele inferioare.

– *Manifestările cardiace* sunt urmarea afectării vaselor epicardice și intramiocardice și se exprimă prin infarct de miocard, pericardită, insuficiență cardiacă și eventual hipertrofie ventriculară stângă de origine hipertensivă.

### EXPLORĂRI PARACLINICE

*Criteriile biologice sunt nespecifice* și nu permit confirmarea diagnosticului de poliarterită nodoasă. Deoarece utilitate, mai ales când se găsesc împreună, sunt: accelerarea VSH, anemie, hiperleucocitoză cu hipereozinofilie, hipergamaglobulinemie, scăderea complementului seric (C3) și prezența complexelor imune circulante.

Prezența ANCA (mai ales de tip p-ANCA) este înscrisă la un număr variabil de cazuri. O subvariantă a poliarteritei nodoase denumită poliangi-

ită microscopică (leziunile histologice apar și la nivel capilar) este însoțită frecvent de titruri p-ANCA ridicate.

*Prezența antigenului HB<sub>s</sub>* în ser (întâlnită la aprox. 35% din bolnavi) este un element important de diagnostic; este identificat și în structura complexelor imune circulante și în țesuturi, ceea ce a dus la interpretarea lui ca factor etiologic.

*Examenul histologic* are valoare maximă pentru diagnostic, mai ales când este efectuat ținut dintr-un organ suferind (tegument, mușchi, rinichi). Biopsia oarbă are șanse mici de a cădea pe un segment arterial bolnav.

– *Arteriografia* practică atunci când biopsia de organ nu a fost relevantă poate arăta îngustări, stenozări sau anevrisme arteriale. Aneurismele sunt întâlnite la aproximativ 60% din pacienți. Cel mai des sunt mici (1-5 mm), sacciforme, localizate intraparenchimos.

## DIAGNOSTIC

*Diagnosticul pozitiv* al bolii se bazează pe manifestările clinice prezentate și demonstrarea histologică a leziunilor caracteristice de panarterită, pe biopsia ținută din organele suferinde (tegument, rinichi) sau pe demonstrarea anomaliilor vasculare în urma efectuării arteriografiei.

*Diagnosticul diferențial* al poliarteritei nodoase este o problemă foarte dificilă, deoarece multiple afecțiuni pot fi luate în discuție, atâta timp cât simptomatologia bolii este de ordin general. Prezența unei simptomatologii de organ limitează variantele diagnostice, iar apariția leziunilor tegumentare tranșează diagnosticul de vasculită pentru a cărei clasificare este aproape totdeauna nevoie de examen histologic.

## TRATAMENT

Tratamentul se face cu preparate cortizonice, ciclofosamidă.

*Corticoterapia* se folosește ca tratament de atac (1-2 mg/kg/zi de prednison) timp de 6 săptămâni până la 3 luni, apoi dozele se scad sub control clinic și biologic (VSH este util pentru supravegherea terapeutică). O alternativă a corticoterapiei orale este puls-terapia cu metilprednisolon în doze de 1 g/zi i.v., 3 zile succesiv, după care se continuă cu preparate per os.

*Ciclofosfamida* se administrează per os în doze de 1-3 mg/kg/zi timp de 6 luni – 1 an sub control hematologic.

Eșecul corticoterapiei și al ciclofosamidei reprezintă o indicație pentru plasmafereză, procedură care se poate asocia modalităților medicamentoase amintite.

Durata de supraviețuire a bolnavilor tratați este de peste 5 ani în aproximativ 50% din cazuri. Există și forme maligne cu evoluție nefavorabilă. Decesul survine adesea ca urmare a unei insuficiențe renale, a complicațiilor gastrointestinale, cardiace sau nervoase.

## ANGIITA ALERGICĂ GRANULOMATOASĂ (BOALA CHURG-STRAUSS)

**Definiție.** Angiita granulomatoasă este o boală caracterizată prin formarea de granuloame vasculare cu afectarea predominantă a plămânului, dar și a altor organe. Boala are incidența maximă în jurul vârstei de 40 ani, iar raportul între sexe M/F = 1,3/1.

**Morfopatologie.** Ca și în poliartrita nodoasă sunt afectate arterele musculare medii și mici, dar pot fi interesate și capilarele, venulele și venele. Elementele histologice caracteristice sunt reacția granulomatoasă și infiltratul eozinofilic care se dezvoltă în peretele vascular și în țesuturile perivascularare.

Cele mai afectate organe sunt plămânul și splina. Suferința pulmonară este caracterizată prin infiltrate eozinofilice și prin crize severe de astm. Leziunile tegumentare se întâlnesc la 70-75% dintre pacienți și constau din peteșii, purpură, noduli, urticarie. Celelalte afectări sunt similare ca incidență cu cele care apar în poliartrita nodoasă cu mențiunea că atingerea renală este mult mai rară și mult mai puțin severă.

**Tabloul clinic** este dominat de *crizele severe de astm, de leziunile tegumentare* ca noduli subcutanați, erupții purpurice, de *suferința nervilor periferici* cu aspect de mono- sau polineuropatie și uneori de afectarea sinusurilor maxilare. Pot însă să apară și semne de suferință ale altor organe cu circulația compromisă (cord, tub digestiv). Sunt prezente de asemenea *semnele generale* ale unei inflamații cronice ca: febră, pierdere ponderală, anorexie, alterarea stării generale.

**Explorări paraclinice.** Caracteristica angiitei granulomatoase este prezența unei *hipereozinofilii* (peste 1000 elemente/mm<sup>3</sup>), la peste 80% din pacienți și uneori *valori serice crescute ale IgE*. Celelalte anomalii de laborator sunt similare celor din poliartrita nodoasă.

**Diagnostic.** Formularea diagnosticului se bazează pe simptomatologia clinică dominată de crizele de astm, de manifestările sistemice și de hiper-eozinofilie. Certitudinea diagnostică o dă biopsia cu demonstrarea vasculitei granulomatoase (infiltrat tisular cu eozinofilie, granuloame intra- și extravasculare). În 1990 Colegiul american de reumatologie a stabilit *criteriile de diagnostic* care sunt:

1. astm bronșic prezent sau în antecedente
2. eozinofilie sanguină mai mare de 10%
3. mono- sau polineuropatie
4. infiltrate pulmonare tranzitorii pe radiografie.
5. anomalii ale sinusului maxilar
6. biopsia unei artere, arteriole sau venule arată acumularea de eozinofilie extravasculare.

Diagnosticul pozitiv se poate stabili pe cel puțin 4 din 6 criterii menționate.

*Diagnosticul diferențial* se face cu granulomatoza Wegener, ambele fiind arterite granulomatoase. Spre deosebire de granulomatoza Wegener în angita Churg-Strauss afectarea renală și a căilor aeriene superioare este rară, iar eozinofilia sanguină este criteriu important de diagnostic.

**Tratamentul** constă în administrarea preparatelor cortizonice, iar în cazurile severe asocierea și a ciclofosfamidei. Posologia și schemele de tratament sunt identice cu cele folosite în poliarterita nodoasă.

## VASCULITELE PRIN HIPERSENSIBILIZARE

**Definiție.** Vasculitele prin hipersensibilizare desemnează un grup heterogen de boli în care sunt afectate vasele mici, arteriole, capilare și venule postcapilare. Procesul inflamator vascular apare în urma unei reacții de hipersensibilizare la un antigen de origine exogenă (microb, virus, medicament, substanță proteică) sau endogenă (ADN, Ig, antigen tumoral).

**Patogenie și morfopatologie.** Mecanismul de producere este considerat a fi *urmarea depunerii de complexe imune în peretele vascular*. Cele mai importante dovezi ale leziunilor induse de complexe imune sunt constituite de demonstrarea în peretele unor vase cutanate a unor depozite formate din imunoglobuline și complement. Ele se întâlnesc în fazele acute de boală și se evidențiază mai frecvent în primele 24 ore. Din punct de vedere histopatologic aspectul depinde de severitatea reacției și vârsta leziunii. Depozitele imune în care este inclus complementul determină atracția polimorfonuclearelor și procesul de vasculită.

În *faza acută* se întâlnește un infiltrat cu celule polimorfonucleare care este distribuit în grosimea peretelui vascular și în jurul acestuia. Cu aceeași topografie se întâlnesc resturi nucleare ale leucocitelor polimorfonucleare sau „praf nuclear”. Acest aspect particular de urme nucleare poartă numele de *leucocitoclazie*. Ruperea integrității endoteliale permite extravazarea hematiilor, ceea ce dă caracterul palpabil al purpurelor. În *fazele cronice* ale suferinței în infiltrat se întâlnesc în majoritate celule mononucleare.

**Tabloul clinic** este dominat de *leziunile tegumentare* constituit din elemente purpurice palpabile, mai rar macule, papule, bule, noduli sau ulcerații. Apariția în valuri succesive a acestor leziuni lasă uneori arii tegumentare hiperpigmentare. Afectarea altor organe este mai rară. *Semnele generale* sunt reprezentate de febră, anorexie, mialgii, artralгии, cefalee.

**Explorările paraclinice** constau din leucocitoză și creșterea VSH. Pentru diagnostic, de mare valoare este examenul histologic.

## TIPURI DE VASCULITE PRIN HIPERSENSIBILIZARE

**Purpura Henoch-Schönlein** sau **purpura reumatoidă** este cea mai frecventă vasculită prin hipersensibilizare. Apare în relație cu infecții ale căilor aeriene superioare, ingestia unor medicamente, alimente sau vaccinări. Imunoglobulina A joacă un rol important în patogenia acestei boli, combi-

nându-se cu antigenul în tractul aerian superior și formând complexe imune circulante ce se depun apoi în peretele vascular activând calea alternă a complementului și inițiind astfel inflamația.

*Boala* apare mai frecvent la copii și adulții tineri și se caracterizează prin purpură palpabilă distribuită pe membrele inferioare și fese, oligoartrită predominant a articulațiilor mari (glezne, genunchi), manifestări digestive (dureri abdominale, melenă) și atingere renală glomerulară exprimată prin hematurie și prezența de cilindri hematoci. Toate organele afectate au leziuni de vasculită necrozantă a vaselor mici realizând aspectul de vasculită leucocitoclastică. La nivelul rinichiului și pielii s-au pus în evidență depozite de imunoglobulină A.

Purpura Henoch-Schönlein este considerată a avea *conexiuni patogenice cu boala Berger* (nefropatia cu IgA). În ambele suferințe se găsesc la peste 90% din bolnavi depozite de IgA, properdina, piese secretorii de IgA, C3 în capilarele dermice din zone tegumentare sănătoase. Boala evoluează spontan spre vindecare, iar majoritatea bolnavilor nu necesită tratament. Se pot utiliza pentru manifestările reumatismale antiinflamatoare nesteroidiene, iar pentru atingerile digestive și renale corticoterapie în doză de 1 mg/kg/zi. În cazul insuccesului corticoterapiei se poate recurge la ciclofosamidă sau chiar la plasmafereză. În situația în care se recunoaște cauza, se aplică o terapie etiologică: tratarea unei infecții, întreruperea unui medicament.

*Boala serului* apare în cazul administrării repetate de proteine heterologe, proteine preparate de sânge dar și postmedicamentos. Se consideră că medicamentele acționează ca haptene ce se fixează pe proteinele plasmaticе, făcându-le pe acestea antigenice pentru organism.

Printre medicamentele care pot determina boala serului se înscriu: penicilina, streptomicina, sulfonamidele, PAS, fenilbutazona.

*Simptomatologia clinică* tipică dominată de febră, urticarie, adenopatie, proteinurie nu este urmarea vasculitei. Când apar fenomenele vasculitice, acestea afectează mai ales segmentul venular al vaselor mici.

**Vasculite asociate altor boli.** În majoritatea bolilor țesutului conjunctiv de lupus eritematos sistemic și poliartrita reumatoidă se descriu fenomene inflamatoare ale venulelor. Localizarea este preferențial tegumentară, iar biologic prezența crioglobulinelor este aproape constantă.

Dintre bolile maligne, limfoamele non-hodgkiniene se însoțesc uneori de fenomene vasculitice.

## GRANULOMATOZA WEGENER

**Definiție.** Granulomatoza Wegener este o *vasculită granulomatoasă* produsă printr-un mecanism imunologic complex, localizată la nivelul arterelor și venelor de calibru mic și mijlociu, caracterizată prin afectarea tractului respirator superior și inferior și a rinichiului.

**Patogenie și morfopatologie.** Se descriu două tipuri de leziuni conștând din infiltrat inflamator cu celule polimorfonucleare și granuloame, ambele

dezvoltate în grosimea peretelui vascular. Mecanismul de producere al leziunilor implică cele două moduri de hipersensibilitate: humorală (complexe imune) și celulară. *Leziunile de tip inflamator* produse prin complexe imune sunt identice cu cele întâlnite în poliarterita nodoasă, cu distrucții de musculară și lamin elastică, dar fără dezvoltarea de microanevrisme. *Leziunile de tip granulomatos* se dezvoltă atât în grosimea peretelui vascular cât și extravascular. Ele sunt formate din celule mononucleare, polinucleare înconjurate de fibroblaști, histiocyte, celule gigant. Central se constituie o plajă de necroză dând uneori aspectul de abces sau infarct supurat.

Tractul respirator superior și inferior este afectat la 95% din pacienți. În sinusuri și nazofarinx inflamația este de tip granulomatos, cu producerea de ulceratii mucoase. Otită medie poate apărea prin granulom al trompei lui Eustachio. Localizarea pulmonară parenchimatoasă este de tip nodular infiltrativ sau cu noduli mici distribuiți bilateral. Macronodulii se pot escava central.

**Tabloul clinic** este dominat de semne și simptome de *afectare a tractului respirator superior* ca rinoree cu secreții mucoase și purulente sau sanguinolente, preforări ale septului nazal cu deformări ale nasului, semne de otită medie seroasă. *Afectarea pulmonară* se exprimă prin tuse, hemoptizii, dispnee, dureri toracice.

*Afectarea renală*, prezentă la 85% din bolnavi, are ca suport anatomo-patologic elemente de glomerulonefrită focală necrotizantă exprimată prin proteinurie și hematurie sau modificări proliferative semilunare (crescents), traduse clinic prin dezvoltarea unei glomerulonefrite rapid progresive cu insuficiență renală.

În tabloul clinic general în ordine descrescătoare a frecvenței se înscriu afecțiunile oculare (60%) manifestate prin conjunctivită, sclerite sau sclero-uveită granulomatoasă. Leziunile tegumentare (45%) realizate pot fi papule, vezicule, purpură palpabilă, noduli subcutanați sau ulceratii.

*Afectarea sistemului nervos* (25%) este urmarea vasculitei cerebrale și nevritelor produse prin interesarea vasa nervorum, cu expresie clinică variată.

Implicarea cordului este rară, iar când apare se manifestă ca pericardită și coronarită.

*Starea generală* de obicei alterată, cu febră, slăbire, fatigabilitate.

**Examenle de laborator.** Aproape totdeauna se găsesc anemie moderată, leucocitoză, hipergamaglobulinemie, prezența de complexe imune circulante, creșteri ale VSH. De valoare diagnostică mare este examenul anatomo-patologic al biopsiei din zonele afectate (de obicei mucoasă nazală). În granulomatoza Wegener cu vasculită granulomatoasă a tractului respirator și glomerulonefrită, aproximativ 90% dintre bolnavi au anticorpii c-ANCA prezenți. Specificitatea acestui test (c-ANCA) este foarte ridicată mai ales dacă există implicare renală. ANCA nu reprezintă însă un reper de conduită terapeutică.

**Diagnosticul granulomatozei Wegener** se pune pe demonstrarea vasculitei granulomatoase necrozante pe *fragmentele bioptice* obținute din țesuturile și organele afectate. Biopsia renală confirmă prezența glomerulonefritei,

în timp ce biopsia din căile aeriene superioare evidențiază inflamație granulomatoasă cu necroză.

*Diagnosticul diferențial* se face cu alte suferințe care prezintă granulom: sarcoidoză (granulom fără necroză centrală), tuberculoza, sindromul Churg-Strauss. Granulomatoza limfomatoidă, boală infiltrativă a peretelui vascular, are ca puncte comune cu granulomatoza Wegener, afectarea plămânului, pielii, sistemului nervos central și a rinichiului. Boala evoluează spre limfom malign, și diferă de granulomatoza Wegener prin caracterul infiltrativ al vaselor cu celule mononucleare atipice.

**Tratamentul** de elecție al granulomatozei Wegener este *ciclofosfamida* administrată oral în doze de 2 mg/kg/zi sub control săptămânal al leucogramei. Durata tratamentului este de aproximativ 1 an de la remiterea fenomenelor clinice, după care posologia se scade treptat. *Administrarea simultană de prednison* (1 mg/kg/zi) permite scăderea dozelor medicației imunosupresoare. Corticoterapia singură este inefficientă. În cazul recăderilor se indică aceeași atitudine terapeutică.

## ARTERITA TEMPORALĂ

Boala se definește ca o panarterită segmentară în care sunt afectate aorta și ramurile sale, cu o afinitate deosebită pentru colateralele arterei carotide externe și în special pentru artera temporală superficială.

A fost descrisă în 1932 de Horton și este cunoscută și sub numele de arterita cu celule gigante sau boala Horton. Incidența maximă a bolii este în jurul vârstei de 60 ani.

**Patogenic și morfopatologie.** Procesul patologic interesează arterele mari și medii cu protejarea arteriolelor. Mecanismul patogenic implică în special hipersensibilitatea mediata celular. Examenul histologic evidențiază un proces de panarterită subacută segmentară polifocală, având zone indemne între segmente arteriale sănătoase. Sunt caracteristice infiltratul inflamator cu limfocite, plasmocite, celule macrofagice gigante, proliferarea intimală și fragmentarea de membrană elastică internă. Modificările histologice menționate induc o îngustare a lumenului arterial cu consecințe ischemice.

**Tablou clinic.** Principalele manifestări clinice survin într-un context de alterare a stării generale cu astenie, anorexie, slăbire, febră. Acestea constau din:

- *semne de arterită a ramurilor carotidei externe:* cefalee difuză sau temporală, cu artera indurată, sinuoasă, hipopulsatilă, claudicație a mușchilor limbii și a mușchilor maseteri, durerea și hiperestezia scalpului;

- *semne de arterită în teritoriul arterei oflamice* cu scăderea acuității vizuale. Când apare orbirea bruscă, aceasta este urmarea nevritei optice produsă prin afectarea vaselor ce irigă nervul optic. Diplopia tranzitorie este consecința ischemiei mușchilor extraoculari. Semnele de ischemie oculară sunt vizibile la examenul oftalmologic, tardiv, când s-a redus deja acuitatea vizuală;



– manifestări reumatologice realizând tabloul unei polimialgii reumatice sau poliartralgii migratoare, mono- sau oligoartrite ale articulațiilor mari;

– manifestări mai rare: atingerea altui teritoriu arterial care se manifestă prin claudicație intermitentă a membrelor superioare sau inferioare, sindrom Raynaud, manifestări digestive paroxistice, coronarită, manifestări neurologice (accident vascular cerebral, tulburări psihice, neuropatii periferice).

**Tabloul biologic** este al unei *inflamații nespecifice*, cu VSH crescută, anemie hipercromă, anomalii ale probelor biologice hepatice. Frecvent se constată creșteri ale IgG. Confirmarea diagnosticului o dă *biopsia de arteră temporară*. Examenul microscopic evidențiază un proces de panarterită subacută segmentară polifocală, având zone indemne între segmentele arteriale afectate. Sunt caracteristice infiltratul inflamator cu limfocite, plasmocite, celule macrofagice gigante, proliferarea intimală și fragmentarea de membrană elastică internă. O biopsie negativă nu infirmă diagnosticul. Examenul Doppler sau arteriografia precizează locul exact de executare a biopsiei, pentru că dacă aceasta este făcută la întâmplare rezultatul este frecvent neconcludent.

**Tratamentul** constă în administrarea de prednison în doză de 0,5-1 mg/kg/zi. Evoluția este rapid favorabilă. După 2-3 săptămâni, când simptomatologia clinică și probele biologice s-au ameliorat, se pot reduce dozele. Cu o doză de întreținere de 10 mg/zi se continuă tratamentul timp de 1-2 ani pentru a preveni recăderile.

## POLIMIALGIA REUMATICĂ

Polimialgia reumatică este socotită a fi o *variantă clinică sau topografică a arteritei cu celule gigante*. Ambele suferințe au în comun întregul aspect histopatologic, de panarterită cu infiltrat mononuclear și cu frecvente celule gigant, de proliferare intimală și fragmentare a membranei elastice interne. Deosebirile sunt determinate de teritoriul diferit de dezvoltare a inflamației vasculare.

În polimialgia reumatică *sunt afectate arterele mari și mijlocii* care irigă musculatura centurilor membrelor superioare și inferioare, coapselor, feselor sau cefei. Ca și arterita cu celule gigant, polimialgia reumatică apare frecvent la vârstnici și mai des la femei.

**Simptomatologia clinică** exprimă inflamația și defectul de irigație al regiunii și se manifestă prin redoare, dureri musculare, scăderea forței musculare care împiedică ridicarea brațelor sau chiar ridicarea din pat. Un caracter clinic care trebuie remarcat este simetria zonelor suferinde. În plus se întâlnesc aceleași semne generale ca în cazul arteritei cu celule gigant. Examenul clinic obiectiv este sărac.

Dintre **explorările paraclinice** caracteristică este creșterea VSH care depășește uneori 100 mm la o oră.

**Tratamentul** de elecție este cortizonic. Efectul este prompt, beneficiile observându-se chiar la 24 de ore. Prednisonul se administrează în doză inițială de 0,3-0,5 mg/kg/zi. După 2 săptămâni se pot micșora dozele. Trata-

mentul poate dura până la un an, iar retragerea lui se poate face sub acoperire de antiinflamatoare nesteroidiene.

## ARTERITA TAKAYASU

**Definiție.** Boala descrisă de Takayasu în 1909 este o arterită inflamatorie care afectează cu predilecție arterele mari și medii și în special crosa aortei și ramurile sale. Este mai frecventă la femeile tinere.

**Patogenic și morfopatologie anatomopatologice.** Etiopatogenia bolii este necunoscută. Leziunile histologice se aseamănă cu cele din arterita Horton. Boala este o panarterită cu infiltrate celulare cu mononucleare și celule gigant.

Se produce și o proliferare intimală și fibroză, cicatrizarea mediei și degenerescența laminei elastice interne. Îngustarea lumenului arterial și tromboza sunt frecvente, compromițând fluxul sanguin în teritoriile subiacente. *Vasa vasorum* este frecvent afectată.

Arterele cele mai frecvent afectate sunt subclavia, arcul aortic, aorta ascendentă, carotida și femuralele.

**Tabloul clinic și manifestări paraclinice.** Semnele clinice sunt consecința ocluziei vasculare și ischemiei. Boala evoluează în două faze:

- o fază *pre-ocluzivă* de la câteva luni la câțiva ani, uneori asimptomatică, alteori manifestă, dominată de semne reumatologice (artralгии, artrite), semne generale (febră, astenie), pluropulmonare, cutanate (rash, hipodermite) și teste biologice de inflamație pozitive (VSH mult crescută);

- o fază *ocluzivă* a cărei expresie clinică depinde de localizarea procesului inflamator: semne nervoase și oculare (prin afectarea arterei carotide), claudicație a membrelor superioare, lipsa pulsului la arterele radiale, gangrena digitală, de unde și denumirea de boala fără puls. Atingerea aortei descendente realizează un sindrom de coarctăție.

**Diagnostic.** Supoziția diagnostică ridicată de examenul clinic poate fi confirmată prin arteriografie și/sau aortografie, unde se observă stenoza de diverse grade, dilatații poststenotice, anevrisme, neregularități ale peretelui vascular.

**Tratamentul de elecție** este cel cortizonic. Eficacitatea acestuia este evidentă în faza pre-ocluzivă și în prezența unui sindrom inflamator. În cazul rezistenței la această terapie se poate adăuga ciclofosfamidă (2 mg/kg/zi). Tratamentul esențial al fazei ocluzive constă din corectarea chirurgicală a obliterărilor și anevrismelor (by-pass).

## BOALA KAWASAKY

Boala *afectează în special copiii* în jurul vârstei de 5 ani. Unii autori consideră boala ca o variantă a poliarteritei nodoase care se produce la copil.

*Expresia clinică* a bolii este dominată de debutul febril, de prezența adenopatiei nesupurative și de congestia conjunctivelor oculare, eritemul mucoaselor și tegumentelor, mai ales al cavității bucale, buzelor și limbii.

Cointeresarea coronară caracteristică bolii este demonstrată clinic prin detectarea tulburărilor de ritm, prezența fenomenelor anginoase și mai rar a infarctului de miocard.

*Evoluția bolii* este benignă. Totuși în 2-5% din cazuri se poate produce exitusul ca urmare a unei tromboze coronariene.

## ERITEMUL NODOS

Eritemul nodos este o vasculită a venelor mici manifestată prin apariția în derm și în țesutul subcutanat de noduli dureroși. Procesul este considerat a fi urmarea unui fenomen de *hipersensibilizare la alergeni variați*.

Suferința se manifestă prin apariția unei *erupții cutanate nodulare*, febra 38°-39°C și *manifestări articulare* (artralgi în special ale genunchiului și gleznei, artrite).

Nodulii dureroși roșii, dispuși bilateral, în special pe fața anterioară a gambelor, evoluează spre o colorație bleu apoi galbenă și dispar spontan în 3-6 săptămâni fără să lase cicatrice.

Edemul nodos, ușor de recunoscut clinic, pune probleme de *diagnostic etiologic*. Astfel, eritemul nodos poate fi simptomatic pentru: sarcoidoză; infecție streptococică; yersinioză; tuberculoză; enteropatii inflamatoare (Crohn, rectocolită); anumite medicamente (sulfamide, contraceptive); boala Behçet.

*Tratamentul* este al bolii de fond, care a determinat apariția eritemului nodos. Pentru manifestările articulare se pot administra antiinflamatoare nesteroidiene.

## BOALA BEHÇET

**Definiție.** Boala Behçet este o suferință multisistemică caracterizată prin ulceratii recurente orale și genitale și uveită care poate determina frecvent orbirea.

**Patogenie și morfopatologie.** Sindromul Behçet este considerat o boală autoimună, la 50% din pacienți sunt prezenți autoanticorpi circulanți față de membrana mucoasei bucale și complexe imune circulante.

Elementul anatomopatologic de bază este *vasculita vaselor mici*, în speciale venule, în al căror infiltrat inflamator se întâlnesc în fazele inițiale mai ales celule mononucleare, iar în fazele tardive (de ulceratie) se găsesc polimorfonucleare.

Dezvoltarea inflamației la nivelul mucoasei bucale determină apariția stomatitei aftoase. Aceasta reprezintă de obicei prima manifestare a bolii. *Ulceratiile genitale* sunt prezente la 80% dintre bolnavi și interesează vulva și vaginul la femei și penisul și scrotul la bărbat.

La 2/3 dintre bolnavi se produc *atacuri de uveită* anterioară sau posterioară. Mai pot să apară conjunctivită, episclerită, nevrită optică.

*Leziunile cutanate* sunt de diverse tipuri: noduli, papule, pustule. Reactivitatea tegumentară este exagerată, fapt demonstrat de apariția unui eritem

alergic sau a unor pustule la locul unei simple înțepături a pielii cu un ac de seringă sau după injectarea intradermică de ser fiziologic.

Leziunile vasculare arteriale sau venoase includ anevrisme, varice cu sau fără tromboze. Afectarea sistemului nervos central apare la 10% din bolnavi și uneori poate fi foarte severă.

**Diagnostic.** Diagnosticul bolii este eminent clinic. Până în prezent nu se cunoaște o probă de laborator care să fie specifică.

Pentru diagnosticul pozitiv clinic s-a elaborat un ansamblu de criterii (tabelul III).

TABELUL III

Criteriile pentru diagnosticul bolii Kawasaki

Ulcerații orale	Afte recurente > 3 atacuri/an
Plus două din următoarele	
Ulcerații genitale	Afte recurente
Inflația oculară	Uveita anterioară și posterioară
	Celule in vitro
	Vasculita retiniană
Leziuni tegumentare	Eritem nodos
	Pseudofoliculită
Patergie	Leziuni acneiforme și papulo-pustuloase
	Eritem cu diametrul 2 mm apărut după 24-48 ore de la înțepătura tegumentului cu un ac la adâncime de 5 mm

**Tratament.** Până în prezent nu se cunoaște o terapie specifică și eficace.

Între modalitățile terapeutice se înscriu administrarea de cortizonice, clorambucil, azathioprina, ciclofosfamida.

Prognosticul bolii este destul de rezervat. Semnele nervoase sunt de rău augur pentru viața bolnavului, iar cele viscerale, mai ales cele oculare, alterează calitatea vieții.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- FAUCI A.S. - The vasculitis syndromes - în *Harrison's Principles of Internal medicine* 12 Ed. Wilson, Braunwald Isselbacher, Petersdorf, Fauci (Eds), Mc Graw Hill, 1991, p. 1456.
- HAZLEMAN B.L. - Polymyalgia rheumatica and a giant cell arteritis În *Rheumatology* 1 st Ed. Klippel, Dieppe (Eds) Mosby, 1994, p. 6/18.1.
- HAYNES B.F. - Wegener's granulomatosis in *Rheumatology* 1 st Ed. Klippel, Dieppe (Eds) Mosby, 1994, p.6/19.1.
- KITRIDOU R.J. - Vasculitis and related disorders - în „Diagnostic and management of rheumatic diseases” 2nd Ed. Katz (Ed), Lippincott, 1990, p. 494.
- LAWLEY T.J., FRANK M.M. - Immune complex disease - în *Harrison's Principles of Internal medicine* 12 Ed. Wilson, Braunwald Isselbacher, Petersdorf, Fauci (Eds) - Mc Graw Hill, 1991, p. 1428.
- POPESCU E., IONESCU R. - Vasculite în „Compendiu de Reumatologie” ed. a III-a, Ed. Tehnică, 1999, p. 152.

## POLIMIALGIA REUMATICĂ (pseudopoliartrita rizomelică)

Prof. Dr. ȘT. ȘUȚEANU, Dr. POMPILIA OANCEA,  
Dr. A. MARTIN

Definiție .....	759	Explorări paraclinice .....	761
Epidemiologie .....	759	Diagnostic .....	762
Etiopatogenie .....	759	Evoluție .....	762
Morfopatologie .....	760	Tratament .....	762
Tablou clinic .....	760	Bibliografie selectivă .....	763
Relația dintre PRM și arterita cu celule gigante .....	760		

**Definiție.** Polimialgia reumatică (PMR) este o boală a țesutului vasculo-conjunctiv caracterizată prin dureri și redoare matinală la nivelul porțiunii proximale a trunchiului și extremităților (ceafa, centura scapulară și cea pelvină), simptome prezente în cel puțin două din aceste zone, pe o durată de minim o lună și care sunt însoțite de o reacție inflamatorie sistemică (cu VSH de peste 40 mm/oră). Unii autori includ în definiție și un răspuns rapid în doze mici de hormoni glucocorticoizi. Prezența altei boli specifice (poliartrita reumatoidă, polimiozita) exclude diagnosticul de polimialgia reumatică.

**Epidemiologie.** Polimialgia reumatică apare predominant la persoane de peste 60 ani; 1/3 din cazuri însă se găsesc sub 60 ani. Boala predomină la femei, raportul femei/bărbați fiind de 2/1. Incidența reală a bolii este dificil de stabilit, din cauza criteriilor de diagnostic incomplet stabilite. PMR este totuși o boală rară, cu o incidență estimată de 50/100 000 populație.

**Etiopatogenie.** Cauza PMR este necunoscută, iar relația ei cu vârsta avansată este neclară. Pare a exista o predispoziție genetică, demonstrată prin agregare familială și o frecvență crescută a prezenței antigenului HLA DR4 la pacienții cu PMR față de populația generală. Studii recente au evidențiat o zonă polimorfă la nivelul celei de-a doua regiuni hipervariabile a genei HLA DR B1, ce codifică un element cheie din structura HLA-DR, modificare prezentă atât în artrita cu celule gigante, cât și în polimialgia reumatică.

Mecanismul bolii este imunologic, fiind implicată atât imunitatea umorală cât și cea celulară. Există dovezi că pacienții cu PMR au afectare vasculară prin mecanism imun. La nivelul biopsiilor de arteră temporară, a fost identificată in situ o producție crescută de ARN mesager specific citokinelor eliberate de macrofagele activate atât la pacienți cu PMR cât și la cei cu arterita Horton, în ciuda absenței leziunilor histopatologice de vasculită în cazul primului grup.

**Morfopatologie.** În PMR (exceptând posibila arterită temporală concomitentă) nu apar multe leziuni histopatologice. Biopsia musculară este deseori normală sau arată numai o atrofie nespecifică de fibre musculare tip II. Au fost raportate și leziuni de sinovită limfocitică la nivelul genunchilor, articulațiilor sternoclaviculare, scapulohumerale și sacroiliace. Rareori, studiul microscopic evidențiază și o miocardită sau o hepatită granulomatoasă. Biopsia de arteră temporală la pacienții suferinzi de PMR fără semne clinice de arterită temporală, arată la 20% din cazuri aspect de panarterită cu mononucleare gigante.

**Tablou clinic.** *Debutul bolii* poate fi brusc sau lent, cu dureri la nivelul mușchilor centurii scapulare și pelvine și la nivelul mușchilor cefei. La peste 50% din cazurile de PMR manifestările sistemice (febra-subfebra, inapetența, scăderea în greutate) pot constitui primele semne ale bolii. Febra înaltă sugerează o arterită cu celule gigante concomitentă. Durerile sunt prezente inițial unilateral iar după câteva săptămâni de evoluție se bilateralizează prinzând și partea proximală a membrilor, musculatura axială, unele inserții tendinoase. Durerile se însoțesc de redoare, mai ales matinală sau după o perioadă prelungită de inactivitate; redoarea matinală este așa de marcată, încât împiedică bolnavul să efectueze mișcări simple. După amiază sau după reluarea mișcărilor, bolnavul nu mai prezintă redoare. Deși mișcările din articulațiile din zonele afectate accentuează durerea, aceasta este resimțită în special la nivelul segmentelor proximale ale membrilor. Durerea nocturnă este prezentă frecvent, iar mișcările din timpul somnului pot trezi bolnavul. Cel mai frecvent forța musculară este păstrată, deși durerea la mișcare face dificilă interpretarea forței musculare.

Rareori apar manifestări articulare, de tip inflamator la una sau două articulații, cel mai frecvent afectate fiind genunchii. Artropatia, când există, este ușoară și nedeformantă.

*Examenul obiectiv* poate evidenția amiotrofii, prin neutilizarea timp de mai multe luni a regiunilor dureroase. Durerile musculare, însoțite sau nu de dureri articulare, determină limitarea amplitudinii mișcărilor active la nivelul cefei, umerilor și șoldurilor. Mișcările articulare pasive sunt în general indolore.

**Relația dintre PMR și arterita cu celule gigante (temporală, granulomatoasă).** Inițial unii autori au sugerat că simptomele PMR sunt de fapt expresia unei arterite temporale inaparentă clinic. Numeroase studii au oferit însă date statistice contradictorii în această problemă. Arterita temporală a fost găsită la pacienții cu PMR în 0% până la 80% din cazuri iar PMR a fost găsită la pacienții cu arterita cu celule gigante în 40-60% cazuri, și ca

manifestare clinică inițială în 20-40% cazuri. Variabilitatea statistică se datorează, de regulă, fenomenului de selecție a cazurilor.

În unele studii biopsiile de arteră temporală au fost făcute mai rar, uneori pe segmente mici sau din zone neinflamate. În alte studii, dimpotrivă, mai ales atunci când simptomele sugerau o arterită, biopsiile au fost făcute corect, iar incidența arteritei temporale a crescut. Oricum, se pare că și în cazul PMR fără semne sau simptome de arterită, biopsiile de arteră temporală sunt pozitive în proporție de 10-15% din cazuri.

PMR poate apărea înainte, concomitent sau după apariția arteritei cu celule gigante și poate persista într-o formă moderată luni sau ani după remisiunea arteritei. Din punct de vedere al simptomelor PMR nu există diferențe semnificative între pacienții care au și cei care nu au arterită temporală.

În prezent, se apreciază că *nu există o legătură bine precizată între PMR și arterita Horton*. Mulți pacienți cu arterită temporală nu au PMR deși prezintă clinic afectare de vase mari (artera subclavie, axilară, brahială). Tume-facțiile articulare din unele cazuri de PMR sugerează ca aceasta ar fi mai degrabă o formă particulară de sinovită proximală. Cu toate acestea, a câștigat teren ipoteza conform căreia un singur factor etiologic poate provoca două procese patologice – arterita și sinovita – și manifestări clinice și histopatologice variate, corespunzând PMR și arteritei temporale.

**Explorări paraclinice.** *Sindromul inflamator* este prezent în toate cazurile și este utilizat drept criteriu de diagnostic. VSH este mult crescut, adesea cu valori de peste 100 mm/oră. Ocazional, însă, se pot întâlni valori ale VSH normale sau ușor crescute, chiar la forme netratate și sigur diagnosticate. În formele active de boală apare o anemie ușoară-moderată, normocromă, normocitară; numărul leucocitelor este de regulă normal, iar al trombocitelor ușor crescut. Electroforeza indică de obicei o creștere a  $\alpha_2$ -globulinelor și uneori a  $\gamma$ -globulinelor; complementul seric este în limite normale, iar factorul antinuclear și factorul reumatoid sunt absenți.

Fosfataza alcalină și transaminazele sunt crescute în 20% din cazurile de PMR; biopsia ficatului este în aceste cazuri de regulă normală și rareori se pot găsi leziuni de hepatită granulomatoasă.

Lichidul sinovial din articulațiile afectate evidențiază o inflamație ușoară, cu leucocite între 1000 și 20 000/mm<sup>3</sup> (40-50% PMN neutrofile), puțină mucină și valori normale ale complementului. Biopsia sinovială poate arăta o sinovită limfocitică.

Factorul VIII și von Willebrand au nivele serice crescute în PMR, corelate nu atât cu manifestările clinice ale bolii cât cu gradul leziunilor vasculare; concentrația serică de IL6 este crescută în paralel cu activitatea inflamatorie a bolii.

Determinarea enzimelor musculare este obligatorie, pentru eliminarea polimiozitei, dar acestea sunt în limite normale, ca și electromiograma.

*Biopsia musculară* – efectuată în regiunea dureroasă – poate arăta o atrofie de fibre, fără semne inflamatorii musculare; *biopsia de arteră temporală*, chiar și la pacienții asimptomatici, poate identifica un aspect de arterită,

cu infiltrat mononuclear cu celule gigante și disrupția laminei elastice interne (arterită cu celule gigante).

**Diagnostic.** *Diagnosticul pozitiv* de PMR se formulează, de probabilitate, la persoane în vârstă de peste 50 de ani, cu dureri și redoare matinală, cu o durată mai mare de o oră, în cel puțin două din cele trei localizări aproape caracteristice: musculatura cefei, centurii scapulare și pelvine. Durata manifestărilor, pentru a fi sugestivă de diagnostic trebuie să depășească o lună. Dintre probele paraclinice cu valoare semnificativă pentru diagnostic este VSH, care trebuie să fie mai mare de 40 mm/oră. Răspunsul prompt la tratamentul cu prednison în doză mică (10-20 mg/zi) este utilizat adesea ca probă terapeutică și criteriu diagnostic.

Prezența arteritei temporale nu este obligatorie pentru diagnostic. În condițiile în care nici unul din semnele clinice și de laborator nu este specific pentru PMR, diagnosticul pozitiv este în final un diagnostic clinic, bazat și pe excludere al altor afecțiuni, care se manifestă prin mialgii.

*Diagnosticul diferențial* al PMR se poate face, în principal, pe date clinice. PMR trebuie diferențiată în primul rând de *poliartrita reumatoidă* a vârstnicului; unii pacienți cu PMR au tumefacții articulare persistente (ca în poliartrita reumatoidă seronegativă) iar ocazional cei cu poliartrita reumatoidă seropozitivă pot dezvolta arterită cu celule gigante. În PMR nu există însă artrită a articulațiilor distale.

În *polimiozită*, slăbiciunea limitează mișcările și nu durerea, electromiograma este anormală iar enzimele musculare au concentrații serice crescute.

Uneori pacienții cu *neoplasm* pot avea dureri musculoscheletice generalizate sugerând o PMR; la fel unii pacienți cu infecții cronice (ex. endocardita bacteriană).

În sfârșit, persoanele cu mialgii funcționale nu au redoare matinală, iar investigațiile de laborator sunt toate în limite normale.

**Evoluție.** Evoluția fără tratament este lungă, ameliorarea spontană putându-se realiza în luni sau chiar ani. Sub tratament corticoid, evoluția este favorabilă, mult scurtată clinic, dar o parte din bolnavi pot dezvolta ulterior arterită temporală, cu complicații oculare.

**Tratament.** Tratamentul PMR are drept *obiective* ameliorarea manifestărilor sistemice și a disconfortului musculoscheletal, și în același timp controlul procesului patologic, aparent inflamator.

Pentru *formele ușoare* de PMR, fără simptome și semne de afectare vasculară, și în special la cei cu biopsie normală de arteră temporală, se poate încerca inițial un *tratament cu antiinflamatoare nonsteroidiene*; dacă boala nu răspunde adecvat – clinic și biologic – în 2-4 săptămâni se poate începe corticoterapia. De regulă, o doză de 5-20 mg prednison/zi este suficientă pentru remiterea mialgiilor, artralgiilor și a redorii, doza reducându-se treptat pe măsură ce simptomatologia dispare. Pacienții trebuie urmăriți chiar dacă durerile dispar, doza mică de prednison neputând suprima o eventuală arterită subiacentă. Dacă VSH se normalizează sub *doze mici de prednison* (oricum mai lent decât în cazul dozelor mari) devine improbabilă prezența



unei vasculite subiacente; acest element nu este însă valabil întotdeauna, uneori o arterită activă putând deveni manifestă clinic, în pofida scăderii VSH.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- HUNDER G.G. – Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. In Kelley J. E., Ruddy B.W., Sledge L. E. „Textbook of rheumatology”. Saunders Publ. P. 1123-1132, 1997.
- HUNDER G.G., WARD L.E. – Polymyalgia rheumatica, *Mayo Clin. Proc.*, 44:849, 1989.
- OLSOON A., ELLING P. – Serologic and immunohistochemical determination of non Willebrand factor antigen in serum and biopsy specimens from patients with arteritis temporalis and polymyalgic rheumatica, *Clin. Exp. Rheumato.*, 8:55, 1994.
- ROCHE N.E., FULBRIGHT J.W., HUNDER G.G. – Correlation of interleukin 6 production and disease activity in polymyalgic rheumatica, *Arthritis Rheum.*, 36:1286-1294, 1993.
- SAKKAS L.I., LOGUEMAN N. – Immunogenetics of polymyalgia rheumatica, *Br. J. Rheumatol.*, 29:331, 1994.



## ARTRITE INDUSE DE MICROCRISTALE

Prof. Dr. EUGEN D. POPESCU, Conf. Dr. DENISA PREDEȚEANU,  
Conf. Dr. RUXANDRA IONESCU

Probleme generale .....	765	Pseudoguta .....	779
Guta .....	767	Boala prin depuneri de cristale de	
Fiziopatologia hiperuricemiei .....	768	apatită .....	781
Tablou clinic .....	770	Boala prin depuneri de cristale de	
Diagnosticul gutei .....	774	oxalat de calciu .....	781
Tratament .....	776	Bibliografie selectivă .....	782
Evoluție. Prognostic .....	779		

## PROBLEME GENERALE

Se consideră că simpla prezență de microcristale libere într-o articulație induce local un *proces de inflamație acută*. Până în prezent s-au identificat în lichidul sinovial o serie de cristale implicate în patogenia artritei acute.

**Mecanism patogenic.** În cadrul artritelor induse de microcristale, artrita produsă prin cristale de *urat monosodic monohidrat* este cea mai frecventă și cea mai bine studiată. Aceste cristale, apărute libere în cavitatea articulară mai frecvent prin ruperea unor depozite sinoviale preformate, adsorb rapid pe suprafața lor o serie de proteine ce se dispun într-un strat monomolecular cu rol de a modula interacțiunea cristal-celulă. Dintre cele peste 30 de tipuri de polipeptide identificate pe suprafața cristalelor, câteva sunt de interes biologic în geneza inflamației: IgG, C<sub>1q</sub>, fibrinogen etc. IgG se fixează pe cristale datorită unui fenomen de atracție electrostatică prin extremitatea lor Fab lăsând liberă porțiunea Fc ce va fi recunoscută de receptorii specifici – R(Fc) – de pe suprafața leucocitelor polimorfonucleare. Sistemul complementului este activat fie de moleculele IgG care s-au atașat cristalelor, fie de fracția C<sub>1q</sub> care devine activă în urma fixării electrostatice pe aceleași cristale. Factorul Hageman este fixat de asemenea pe suprafața cristalelor și este activat printr-un mecanism similar celui produs prin contactul cu suprafața sticlei și activarea lui declanșează sistemele biologice ale coagulării, plasminogenului, kininelor.

TABELUL 1

## Cristale identificate în lichidul sinovial

Urat monosodic monohidrat	
Pirofosfat de calciu	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Fosfat bazic de calciu	
– hidroxiapatită	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
– fosfat octocalcic	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
– fosfat tricalcic	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Fosfat dicalcic dihidrat	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Oxalat de calciu	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Colesterol	
Lipide	
Fosfat de aluminiu	
Cristale de corticoizi	
Cristale Charcot-Leyden	

Deși toate aceste modalități au potențe proinflamatorii, cel mai important element inflamator în geneza artritei acute induse de microcristale este leucocitul polimorfonuclear. Multitudinea de leucocite polimorfonucleare ( $20\,000/\text{mm}^3$  lichid sinovial) este rezultatul, în mod principal, al acțiunii chemotactice a fracțiilor  $\text{C}_{3a}$ ,  $\text{C}_{5a}$  (apărute în urma activării sistemului complementului),  $\text{LTB}_4$  (generată local prin metabolismul acidului arahidonic) și *crystal-induced-chemotactic-factor* (CICF) (produs de către înseși leucocitele polimorfonucleare expuse la cristale). Alături de leucocitul polimorfonuclear un rol important inflamator îl au și celulele sistemului monocit/macrofag care, prin intermediul  $\text{R}(\text{Fc})$ , participă la interacțiunea cristal-celulă; astfel monocitul și macrofagul sinovial activate de cristale eliberează interleukina 1 ( $\text{IL1}$ ) cu rol în amplificarea și perpetuarea inflamației.

Fagocitoza cristalelor este rapidă prin intermediul  $\text{R}(\text{Fc})$  de pe suprafața celulelor fagocitare. Fagolizozomii se încarcă în cristale pe care nu le pot prelucra datorită absenței de uricăză. Persistența cristalelor în fagolizozomi duce la perforarea organitelor celulare cu deversare de enzime lizozomale ce produc leziune tisulară. Cristalele nedistruse vor fi din nou fagocitate de alte leucocite și fenomenul se repetă. Eliberarea echipamentului enzimatic lizozomal și a radicalilor liberi de oxigen, împreună cu sistemele activate ale complementului, kininelor, leucotrienelor dau procesului un caracter acut putând perpetua inflamația și inducând modificări distructive ale cartilajului articular.

**Metode de diagnostic.** În artritele induse de microcristale, se utilizează diverse metode de diagnostic ce dau informații utile pentru diferențierea cristalelor implicate în patogenia lor.

a) *Examenul radiografic*, deși reprezintă metoda de diagnostic cea mai simplă, oferă elemente de valoare pentru orientarea diagnosticului pozitiv într-un anumit context de boală. Astfel, în artrita indusă de *cristale de urat monosodic monohidrat* examenul radiografic arată *eroziuni osoase intraarticulare* afectând frecvent marginile articulare sau *eroziuni extraarticulare*, rotunde sau ovale, cu margini sclerotice, afectând cortexul oaselor, în asociere cu depuneri osoase calcificate ale țesuturilor moi. În artrita indusă de *cristale de*

*pirofosfat de calciu dihidrat* examenul radiografic arată fie *calcificări liniare* ale cartilajului hialin sau fibrocartilajului, fie *modificări distructive de tip degenerativ* (îngustarea spațiului articular, scleroză subcondrală, chisturi osoase). În artrita indusă de *cristale de hidroxiapatită*, examenul radiografic arată frecvent la nivelul umărului *calcificări rotunde* sub formă de depozite mici la locul inserției tendonului mușchiului supraspinos.

b) *Examenul lichidului sinovial* în lumină polarizată permite diferențierea între diferitele tipuri de cristale. Astfel, cristalele de urat monosodic monohidrat sunt aciculare și dau birefringență negativă, spre deosebire de cristalele de pirofosfat de calciu dihidrat care sunt romboide și dau o birefringență pozitivă slabă. Cristalele de hidroxiapatită și oxalat de calciu dau de asemenea birefringență pozitivă.

c) *Colorația cu roșu de alizarină* a preparatelor din lichidul sinovial sau din biopsia sinovială constituie un test screening pentru cristalele care conțin calciu.

d) *Alte metode de diagnostic* cum sunt: difracția cu raze X, microscopia electronică și spectroscopia în infraroșu permit diagnosticul diferențial absolut definitiv al cristalelor implicate în patogenia artritelor induse de microcristale.

**Elemente comune.** Artritele induse de microcristale prezintă câteva elemente comune cum sunt: a) mecanism patogenic cu rol inflamator important al polimorfonuclearului; b) caracter inflamator al lichidului sinovial (leucocite  $>20\,000/\text{mm}^3$  cu predominanța polimorfonuclearelor, vâscozitate joasă, cheag de mucină friabil) și c) răspuns terapeutic favorabil la colchicină, cu acțiune directă pe ciclul celular.

## GUTA

Guta este un termen reprezentând un grup heterogen de boli ce recunosc o anomalie înăscută sau dobândită în metabolismul purinelor și care se manifestă prin: 1 – hiperuricemie; 2 – episoade recurente de artrită acută în care cristalele de urat monosodic monohidrat sunt demonstrabile în leucocitele lichidului sinovial; 3 – depozite tisulare de urat monosodic monohidrat (tofi); 4 – nefropatie interstițială cronică și 5 – litiază urinară. Aceste manifestări ale gutei pot apărea în diferite combinații, dar obligatorii pentru diagnostic sunt prezența episoadelor recurente de artrită acută sau depozitele tisulare de urat monosodic monohidrat.

**Epidemiologie.** Prevalența gutei, boală predominant a bărbatului adult (95% din cazuri), variază de la 0,13-0,37% în Europa și S.U.A., la 10% în Noua Zeelandă, ea fiind determinată de gradul de creștere și durata hiperuricemiei. Guta prezintă o agregare familială în 6-18% din cazuri. Astfel 25% din rudele de gradul I ale pacienților gutoși sunt hiperuricemici, iar 20% din ei prezintă gută simptomatică. Analiza mecanismului de transmitere a gutei este dificilă datorită factorilor de mediu care alterează uricemia. S-au identificat defecte enzimatice specifice ale enzimelor implicate în calea metabolică a nucleotidelor purinice, mecanismul de transmitere fiind legat de cro-

mozomul X. Studiile genetice sugerează pentru marea majoritate a cazurilor de gută mecanism de transmitere poligenic și determinat multifactorial.

### FIZIOPATOLOGIA HIPERURICEMIEI

Acidul uric este produsul final al catabolismului nucleotidelor purinice endogene și alimentare și concentrația lui în lichidele organismului este determinată de raportul dintre producție și eliminare. El nu mai poate fi metabolizat, deoarece organismul uman este lipsit de o enzimă specifică – uricaza – ce l-ar transforma în alantoină, substanță mult mai solubilă decât acidul uric. Astfel, acidul uric este eliminat din organism ca atare, procesul realizându-se prin excreție urinară (2/3) și pe cale digestivă (1/3), în intestin fiind degradat de bacterii.

La o dietă completă, valorile normale ale uricemiei sunt  $5,1 \pm 1$  mg/dl la bărbat și  $4,0 \pm 1$  mg/dl la femeie, eliminările urinare normale fiind de aproximativ 500 mg/24 ore. Sexul și vârsta influențează valorile normale ale uricemiei. Înainte de pubertate uricemia este de 3,6 mg/dl similară pentru cele două sexe, după care nivelele uricemiei diferă, fiind mai mari la bărbat decât la femeie, urmând ca după menopauză valorile uricemiei să fie egale la ambele sexe. Diferențele de vârstă și sex ale uricemiei sunt foarte probabil legate de variații ale *clearance*-ului renal al acidului uric, influențate de nivelul de estrogeni și androgeni.

Starea de hiperuricemie este considerată la valori ale uricemiei de peste 7 mg% și ale uricozuriei de peste 600 mg/24 ore, în condițiile unei diete lipsite de purine și se produce prin două mecanisme (tabelul II):

- I. Producție excesivă de acid uric.
- II. Eliminare deficitară de acid uric.

TABELUL II

#### Clasificarea hiperuricemiei și gutei

Tip	Mecanism transmitere
<b>I. Producție excesivă de acid uric (10%)</b>	
<i>A. Primar</i>	
1. DEFECTE ENZIMATICE SPECIFICE:	
a) exces enzimatic de fosforibozil-pirofosfat sintetaza (FRPS)	cromozom X
b) deficiență enzimatică parțială de hipoxantin-guanin-fosforibozil transferaza (HGFRT)	cromozom X
2. DEFECTE MOLECULARE NEPRECIZATE	poligenic
<i>B. Secundar</i>	
1. ASOCIATĂ CU BIOSINTEZA „DE NOVO” A PURINELOR CRESCUTĂ	
a) deficiență completă de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza (HGFRT) = sindrom Lesh-Nyhan	cromozom X
2. DEFICIENȚA/ABSENȚA DE GLUCOZO-6-FOSFATAZA = boala Von Gierke	autozomal-recesiv
3. DEFICIENȚA DE FRUCTOZO-1-FOSFAT ALDOLAZA	autozomal-recesiv
4. ASOCIATĂ CU TURNOVER CRESCUT AL ACIZILOR NUCLEICI	

TABELUL II (continuare)

<b>II. Eliminare deficitară de acid uric (90%)</b> <b>A. Primar</b> <b>B. Secundar</b> 1. SCĂDEREA FILTRĂRII GLOMERULARE 2. CREȘTEREA REABSORBȚIEI TUBULARE ȘI/SAU SCĂDEREA SECREȚIEI TUBULARE (medicamente, produși metabolici endogeni)	poligenic
---	-----------

**I. Producția excesivă de acid uric** explică hiperuricemia la 10% dintre pacienții cu gută, putându-se realiza prin mecanisme primare și secundare.

*Mecanismele primare* de producție excesivă a acidului uric se referă fie la defecte enzimatice specifice pe calea metabolică a nucleotidelor purinice (exces de fosforibozil – pirofosfat sintetaza – FRPFS – deficiență parțială de hipoxantin-guanin-fosforibozotransferază – HGFRT) cu mecanism de transmitere legat de cromozomul X, fie la defecte moleculare neprecizate cu mecanism de transmitere poligenic. Aceste defecte accelerează rata de biosinteză a acidului uric prin accelerarea căii metabolice a nucleotidelor purinice. Pacienții cu astfel de defecte prezintă precoce hiperuricemie și hiperuricozurie, având primul atac de gută la vârstă tânără (11-30 ani) și incidență crescută de litiază urică (75% din cazuri).

*Mecanismele secundare* de producție excesivă a acidului uric sunt asociate fie cu biosinteză „de novo” crescută a purinelor întâlnită în deficiența completă de HGFRT – cu rol de feedback negativ în reglarea căii metabolice a nucleotidelor purinice, fie sunt asociate cu deficiențe a unor enzime (glucozo-6-fosfataza sau fructozo-1-fosfat aldolaza) sau sunt asociate cu turnover crescut al acizilor nucleici care apare în boli limfo- și mieloproliferative (tratate cu citostatice), hemoliză cronică, psoriazis etc.

De menționat că aportul alimentar excesiv în nucleoproteine poate, de asemenea, contribui la creșterea uricemiei fără a constitui însă un mecanism comun al hiperuricemiei.

**II. Eliminarea deficitară de acid uric** explică hiperuricemia la 90% dintre bolnavii cu gută. În mod normal, acidul uric este filtrat glomerular și este reabsorbit aproape în totalitate (99%) în partea inițială a tubului contort proximal, fiind apoi secretat în segmentele inferioare ale aceluiași tub. Acidul uric secretat tubular suferă o nouă reabsorbție (reabsorbție postsecretorie) în partea terminală a tubului contort proximal, în partea ascendentă a ansei Henle și în tubul colector. Astfel, acidul uric urinar este rezultatul unui proces activ de excreție tubulară.

Eliminarea deficitară de acid uric se produce fie *primar*, explicând *clearance*-ul renal al acidului uric mai eficient la femei față de bărbați și deci predispoziția la boală a sexului masculin, fie *secundar* prin afectarea diverselor etape ale mecanismului de eliminare renală a acidului uric: scăderea filtrării glomerulare, creșterea reabsorbției tubulare și/sau scăderea secreției tubulare. Astfel, este cunoscut că unele medicamente cum sunt diureticele tiazidice,

acetazolamida, pirazinamida, etambutolul și acidul nicotinic blochează secreția tubulară de acid uric inducând hiperuricemie. La fel acționează și salicilații în doze mici (sub 2 g/zi), pentru că la doze mari (peste 4-6 g/zi) să aibă efecte uricozurice prin interferarea reabsorbției tubulare a acidului uric. În stări de inanție, în cetoacidoza diabetică sau după ingestie masivă de alcool, creșterea valorilor de acid lactic seric interferează secreția tubulară de acid uric producând hiperuricemie.

Hiperuricemia în condiții de hipotiroidism, hipoparatiroidism, pseudo-hipoparatiroidism și hiperparatiroidism au o bază reală, dar mecanismul de producere este neclar.

Producția excesivă sau eliminarea deficitară de acid uric, produc acumularea sanguină peste valorile considerate normale. Dacă la o persoană normală, în organism se găsesc în jur de 1,2 g acid uric, la un bolnav cu gută fără tofi valoarea este de 4 g, iar la un bolnav cu gută cu tofi valoarea poate depăși 30 g.

TABELUL III

Solubilitatea uratului în funcție de temperatură (în prezența a 140 mMNa<sup>+</sup>)

Temperatura °C	Concentrație maximă de urat solubil (mg/dl)
37	6,8
35	6,0
30	4,5
25	3,3
20	2,5
15	1,8
10	1,2

Fiind un acid slab, acidul uric se găsește în lichidele organismului în stare ionizată în funcție de pH: astfel la pH acid, acidul uric este componenta dominantă, iar la un pH neutru sau ușor alcalin, uratul este componenta dominantă. Aceasta face ca depunerile tisulare (pH = 7,4) să fie sub formă de urat de sodiu, deoarece sodiul este ionul cu concentrația cea mai mare în mediu extracelular, iar precipitățile urinare (pH = 5) să fie sub formă de cristale de acid uric. În plasmă, în mod normal, acidul uric se găsește sub formă de urat, cu o concentrație ce reprezintă limita solubilității peste care, în funcție de temperatură, acidul uric cristalizează. În acest context cantitatea maximă de acid uric ce poate fi menținută în stare solubilă în lichidele organismului la pH = 7,4 și t° = 37°C, corespunde unei concentrații serice de urat de 7 mg%.

### TABLOU CLINIC

Se consideră că în evoluția sa naturală guta trece prin patru stadii: 1) hiperuricemie asimptomatică; 2) artrită acută gutoasă; 3) perioada inter-critică și 4) gută cronică tofacee. De menționat că nefropatia urică și litiaza urinară pot apărea oricând în evoluția bolii.



1. **Hiperuricemia asimptomatică** este stadiul inițial al bolii caracterizat numai prin prezența hiperuricemiei și/sau hiperuricozuriei, în absența altor semne clinice (litiază, artrită, tofi).

Apariția primului atac de gută după perioade variabile de 10-30 ani de hiperuricemie asimptomatică depinde de valoarea hiperuricemiei și durata ei.

2. **Artrita acută gutoasă** se manifestă mai frecvent la bărbatul adult în a 5-a - a 6-a decadă de viață și prezintă elemente caracteristice care permit un diagnostic clinic aproape sigur.

Artrita acută gutoasă este *prima manifestare a gutei* care încheie perioada de hiperuricemie asimptomatică, fiind *inițial monoarticulară* cu puține semne sistemice și *ulterior*, relativ frecvent, *poliarticulară*. Se consideră că proporții variabile de pacienți (3-14%) pot avea de la debut artrită acută gutoasă cu caracter poliarticular. La marea majoritate a pacienților atacul acut gutos apare exploziv, în plină stare de sănătate, de obicei noaptea, trezind bolnavul prin intensitatea durerii articulare. În câteva ore, articulația se înroșește, se încălzește și se tumefiază, simulând existența unei infecții prin aspectul pseudoflegmonos. Uneori apar și semne sistemice care includ febră, leucocitoză și creșterea vitezei de sedimentare a hematiiilor. Adesea, atacul acut gutos este precedat de unele evenimente specifice cum sunt: traumatisme, intervenții chirurgicale, ingestie de medicamente, alcool etc. Unii bolnavi pot prezenta înaintea primului atac gutos numeroase accese minore reprezentate de episoade cu senzație de arsură, durere surdă și parestezii la nivelul articulației ce va suferi atacul inițial.

În *debutul monoarticular* (85-90% din cazuri), articulația cel mai frecvent afectată este articulația metatarsofalangiană a halucelui, dând forma de boală cunoscută clasic sub numele de podagră.

În ordine descrescătoare a frecvenței, primul atac gutos se mai poate produce la gleznă, călcâi, genunchi, pumn, degetele mâinii și cot. Această ordine se datorește temperaturilor mai scăzute în articulațiile periferice. Astfel, temperatura în articulația genunchiului este de 32°C, în cea a gleznei este de 29°C, iar în cea metatarsofalangiană a halucelui este și mai scăzută, condiție ce crește precipitarea acidului uric sub formă de urat de sodiu. În plus, articulația halucelui este suspusă în timpul mersului unui stres presional mai mare în comparație cu celelalte articulații. Articulațiile mai calde cum sunt cele acoperite de mușchi (umăr, șold) prezintă rar artrite acute gutoase.

*Evoluția ulterioară a artritei acute gutoase* este variabilă. După o perioadă de câteva ore până la câteva zile fenomenele inflamatoare și dureroase regresează și bolnavul este recuperat integral, lăsând pielea de pe suprafața articulației afectate descuamată. Inițial artrita acută gutoasă este un fenomen autolimitat, urmând ca atacurile ulterioare să fie mai persistente, pe perioade de câteva săptămâni.

*Mecanismul patogenic* al artritei acute gutoase nu este pe deplin lămurit. Sunt discutate două ipoteze: una consideră că hiperuricemia îndelungată induce formarea de mici tofi gutoși în sinovială, iar cealaltă subliniază afinitatea foarte mare a uraților față de proteoglicanii cartilajului. Un traumatism

minim în primul caz sau o creștere a turn-overului proteoglicanilor în cel de al doilea caz duc la eliberarea de microcristale libere în cavitatea articulară care induc un proces de inflamație acută.

**3. Perioada intercritică.** Perioada asimptomatică dintre atacurile de gută se numește perioada intercritică. Ea este variabilă ca durată; se apreciază că aproximativ 2/3 dintre pacienți prezintă un al 2-lea atac acut în primul an de boală, pe când aproximativ 7% nu vor mai prezenta niciodată un al 2-lea atac acut gutos.

Atacurile acute gutoase ulterioare pot fi poliarticulare cu prindere preferențială a articulațiilor membrelor inferioare cu afectări și ale burselor sinoviale și ale tendoanelor, mai ales a bursei olecraniene și a tendonului lui Ahile. Când frecvența lor este crescută, recuperarea bolnavilor între crize nu mai este completă, bolnavul fiind într-o fază de gută cronică.

Rareori este posibil ca evoluția ulterioară a primului atac gutos să fie cronică, cu apariție de tofi.

**4. Guta cronică tofacee.** Acumularea progresivă de acid uric în organism duce la depuneri tisulare de urat monosodic monohidrat sub formă de *tofi gutoși*. Intervalul de timp scurs de la primul atac de gută până la apariția tofilor este în medie de 10-11 ani de evoluție a bolii la pacienții fără tratament. Incidența tofilor a scăzut considerabil în condițiile tratamentului actual. Factorii principali ai depunerii tisulare de urat sunt durata lungă și concentrația serică ridicată a acidului uric. Aglomerările de cristale au o așezare radiară și induc o reacție inflamatorie cu acumulare de celule mononucleare, celule epitelioide și celule gigante dispuse radiar (tof gutos).

Structurile bogate în proteoglicani au o susceptibilitate mai mare de a dezvolta tofi, dată fiind afinitatea lor mare pentru uratul de sodiu. *Locurile de elecție ale tofilor* sunt: cartilajul, epifiza osoasă, sinoviala, tecile tendinoase, tegumentul (derm), interstițiul renal. Localizarea clasică este la nivelul helixului pavilionului urechii (mai rar a antehelixului), la degete, mână, genunchi, picioare, bursa oleocraniană, tendonul lui Ahile, suprafața ulnară a antebrațului. Rareori apar depuneri în limbă, epiglotă, corzi vocale, cartilajul aritenoid, aortă, valva mitrală sau aortică. Niciodată nu sunt afectate ficatul, splina, plămânul sau sistemul nervos central. Depunerea tisulară are o evoluție insidioasă și nedureroasă, dezvoltând o reacție inflamatorie mult inferioară ca intensitate celei articulare.

Dezvoltarea tofului gutos în cartilajul articular duce la degenerarea acestuia, la proliferarea sinovială, uneori cu formare de panus (răspuns nespecific la stimuli inflamatori) ce amplifică distrucția cartilajului și a osului subcondral producând eroziuni marginale. Alterarea structurilor articulare și periarticulare și dezvoltarea tofilor mari subcutani periarticulari deformează articulația, limitând mișcările fiziologice datorită anchilozei fibroase sau osoase și a proliferării osului marginal. Pielea ce acoperă tofi superficiali este în tensiune, se poate ulcera, permițând scurgerea unei substanțe albe, păstoase, compusă din cristale de urat de sodiu. Aceste leziuni se infectează foarte rar.

Tofii gutoși pot fi cu ușurință confundați cu noduli reumatoizi sau cu alte tipuri de noduli subcutani.

**Nefropatia urică.** La bolnavii cu gută se pot întâlni 2 tipuri de afectare renală: nefropatia cronică cu urați și nefropatia acută cu acid uric.

1. *Nefropatia cronică cu urați* este prezentă la toți bolnavii cu gută, de intensitate medie, dar cu evoluție progresivă. Insuficiența renală cronică consecutivă este cauza morții la 20% dintre bolnavi.

Nefropatia cu urați se caracterizează prin prezența în interstițiul renal de cristale de urat de sodiu, ce induc o reacție inflamatorie cu celule gigante. Primele leziuni ce se produc sunt ale epiteliului tubular ale ansei Henle și ale interstițiului vecin. În glomerul se produc hialinizări și hipertrofie intimală, iar arteriolele suferă o hipertrofie a mediei.

Afectarea renală se manifestă prin scăderea capacității de concentrare urinară (izostenurie), proteinurie medie, uneori intermitentă și hipertensiune arterială, care accelerează evoluția suferinței spre insuficiența renală cronică.

2. *Nefropatia acută cu acid uric* (obstructivă) apare în condițiile unei supraproducții brutale de acid uric, cu nivel seric în jur de 20 mg/dl, ca în cazul leucemiilor, limfoamelor etc. supuse unei chimioterapii agresive. În aceste condiții, excreția de acid uric, produsul final al metabolismului purinelor, crește de 3-4 ori, precipitând în tubii colectori și pelvisul renal cu blocarea fluxului urinar și ulterior dilatări ale tubilor contorți proximali. În aceste condiții se poate instala insuficiența renală cu eliminări crescute de acid uric urinar. Raportul acid uric urinar/creatinină urinară depășește 1, spre deosebire de alte tipuri de insuficiență renală acută unde acest raport este de  $0,4 \pm 0,3$ .

**Litiază urinară.** În guta primară incidența litiazei urinare este de 20% și de 1000 de ori mai mare ca în populația generală. La 1/3 dintre bolnavi, ea poate preceda primul atac de gută cu până la 10 ani și poate apărea mai ales când pentru perioade lungi de timp există hiperuricemie (peste 12-13 mg%), și uricozurie marcată (peste 100 mg/24 ore). În guta secundară incidența litiazei urinare este de 42%.

Elementele determinante ale genezei litiazei urinare urice sunt o concentrație urinară crescută de acid uric, prin excreție excedentară, și o valoare crescută a acidității urinare (pH mic). Aciditatea urinară cu un pH frecvent sub valorile normale se explică la unii bolnavi printr-un defect de sinteză tubulară a amoniacului, condiție în care solubilitatea acidului uric scade. Astfel, la pH = 7,4, 98% din acidul uric este ionizat și se află ca urat. La pH = 5, 85% din acidul uric este neionizat, așa că la acest pH și la temperatura de 37°C, numai 15 mg de acid uric sunt solubile în urină. Creșterea pH-ului la 7 și 8 induce o mărire a solubilității de 100 și respectiv 1000 ori.

În majoritatea cazurilor (85%), calculii sunt formați numai din acid uric și sunt radiotransparenți. În cazul litiazelor de compoziție mixtă, prezența dominantă a fosfaților prin alcalinitatea pe care o induce urinei, face ca acidul uric, atunci când există, să fie prezent în forma sa ionizată (urat mono-

hidrat monosodic). Expresia clinică comună a litiazei urinare este colica renoureterală.

**Condiții asociate.** Dintre condițiile asociate, *obezitatea* pare să joace un rol favorizant în geneza hiperuricemiei, 70% dintre bolnavii cu gută având o depășire a greutateii ideale cu 15%. La obezi s-a constatat o creștere a producției și o scădere a excreției de acid uric.

*Ateroscleroza și hipertensiunea arterială* se corelează mai bine cu obezitatea și sunt în relație statistic neconcludentă cu hiperuricemia, mai ales dacă se elimină situația insuficienței renale cronice.

Dintre bolnavii cu gută 60% au și *hipertrigliceridemie*, iar 80% dintre cei cu hipertrigliceridemie au valori serice ridicate de acid uric. Relația între cele două stări nu este clară.

## DIAGNOSTICUL GUTEI

**I. Diagnostic clinic.** Principalele elemente clinice ale diagnosticului pozitiv de gută sunt:

- monoartrita acută cu debut brusc, cel mai frecvent la articulația metatarso-falangiană a halucelui;
- apariția mai ales la bărbat în a 4-a - a 5-a decadă sau la femeie după menopauză (pacient obez sau pletoric);
- febra (deseori);
- declanșarea artritei produsă de exces de alimente, băuturi alcoolice, stres, intervenție chirurgicală;
- prezența de tofi gutoși sau calculi renali;
- răspuns terapeutic favorabil la colchicină.

Elementele diagnosticului clinic nu sunt totdeauna prezente.

**II. Diagnostic de laborator.** Supoziția clinică de gută trebuie susținută de explorări de laborator; esențiale sunt dozările nivelului sanguin ale acidului uric și examenul radiologic.

1. *Examele sanguine* detectează frecvent hiperuricemie, dar la 10% dintre bolnavi primul atac se poate însoți de un nivel normal al acidului uric și, uneori, după primul atac, nivelul sanguin de acid uric poate să fie sub normal. În acest context, o valoare normală a acidului uric seric nu exclude gută. Uneori atacul acut de gută se însoțește de variațiile brutale în nivelul seric al acidului uric, hiperleucocitoză și o creștere moderată a VSH-ului.

2. *Examenul de urină* evidențiază cristale de acid uric și frecvent albuminurie în cantități reduse. Este necesară determinarea uricozuriei care ajută la stabilirea tipului normosecretor sau suprasecretor, identificarea tipului servind la adaptarea atitudinii terapeutice. Foarte frecvent densitatea urinei, măsurată la emisiuni spontane sau la proba de concentrație, arată hipostenurie sau izostenurie atestând suferința tubulară.

3. *Examenul lichidului sinovial* relevă un lichid gălbui sau ușor lăptos, turbure, cu cheag de mucină friabil, cu vâscozitate scăzută, cu leucocite

$<50\,000/\text{mm}^3$ , dintre care 60-70% polimorfonucleare (normal  $>200$  leucocite/ $\text{mm}^3$ , dintre care 25% polimorfonucleare). La microscopia cu lumină polarizată se pot evidenția cristale aciculare de urat de sodiu cu birefrință negativă, fie în interiorul leucocitelor, fie libere în lichidul sinovial.

4. *Examenul radiografic* osteoarticular este negativ la începutul suferinței, leziunile osoase apărând târziu în evoluția bolii, dar înainte de apariția tofilor subcutani. Primele modificări radiografice arată tumefierea reversibilă a țesuturilor moi adiacente articulației implicate într-un atac acut gutos. Odată cu cronicizarea bolii, examenul radiografic arată fie eroziuni intraarticulare, localizate în special pe marginea medială a oaselor articulației tarso-metatarsiană a degetului I, fie eroziuni extraarticulare afectând cortexul oaselor, cu o fină peliculă osoasă periferică rezultată prin bombarea cortexului erodat, dând un aspect caracteristic de „os suflat”. Ele se pot vedea în asocieri cu mase calcificate lobulate în țesuturile moi ce reprezintă tofi subcutani calcificați. Aceste eroziuni pot prezenta scleroză subcondrală și osteofitoză marginală cu semn de reacție osoasă proliferativă. Integritatea spațiului articular este păstrată până în stadiile tardive ale bolii, iar osteoporoza secundară este o caracteristică foarte rară a leziunilor osoase gutoase.

**III. Diagnosticul diferențial.** Prin caracterele sale clinice atacul acut gutos și guta cronică tofacee pot fi confundate cu o serie de alte suferințe reumatice. Cele mai frecvente confuzii sunt făcute cu pseudoguta, poliartrita reumatoidă, artrozele reactivă, artrita psoriazică și artrita sarcoidotică.

1. *Pseudoguta* este o artrită indusă de cristale de pirofosfat de calciu dihidrat care, prin interesarea în special a genunchilor, prin existența uneori a unor valori serice ridicate de acid uric și prin beneficiul obținut de terapie cu colchicină, poate fi confundată cu guta. Diferențierea este făcută datorită predilecției, în pseudogută, pentru articulații mari (genunchi, șold, umăr), cu afectarea foarte rară a articulațiilor mici ale membrelor. Tranzarea diagnosticului o oferă examenul lichidului sinovial și examenul radiografic. Prezența în lichidul sinovial a cristalelor rombice de pirofosfat de calciu rezistente la tratamentul cu uricază ce dau birefrință pozitivă, caracterizează pseudoguta, pe când existența cristalelor aciculare de acid uric sensibile la tratamentul cu uricază ce dau birefrință negativă, caracterizează guta. Examenul radiografic caracteristic pseudogutei detectează calcificări lineare, orizontale în meniscurile fibrocartilaginoase ale genunchilor.

2. *Poliartrita reumatoidă* la debut se poate confunda cu un atac acut de gută, mai ales în forma de gută poliarticulară, cu interesarea mai multor articulații mici ale membrelor. Anamneza, evoluția clinică, valorile serice ale acidului uric și determinarea factorului reumatoid pot orienta diagnosticul. Nodulii reumatoizi pot fi confundați cu tofi gutoși subcutani. De obicei, nodulii reumatoizi situați la cot sunt plasați la câțiva centimetri sub olecran, pe când tofi gutoși sunt localizați în bursa olecraniană. Zonele necrozate ale nodulilor reumatoizi au o colorație galbenă datorită pigmentilor lipocromi și a lipidelor existente în materialul necrotic, pe când tofi gutoși ulcerăți lasă să se scurgă un material păstos, alb, cretos.

3. *Artrozele reactivate* când sunt localizate la articulațiile mici ale membrilor și în special la articulația metatarso-falangiană a primului deget creează puternice confuzii cu guta. Aspectul clinic al artritei gutoase și examenele biologice specifice orientează diagnosticul.

4. *Artrita psoriazică* atunci când interesează articulațiile interfalangiene distale și când se însoțește de hiperuricemie, datorită turnoverului accelerat al purinelor caracterisc psoriazisului, poate fi confundată cu guta, mai ales că este seronegativă și nu prezintă noduli reumatoizi. Diferențierea o face examenul clinic care descoperă leziunile psoriazice. Ocazional cele două afecțiuni pot coexista.

5. *Artrita sarcoidotică* poate avea debut foarte asemănător gutei cu debut brutal, hiperuricemie frecventă și răspuns favorabil la colchicină. Contextul general al suferinței cu interesarea altor organe și sisteme, alături de stigmatul biologic sugestiv, orientează diagnosticul spre sarcoidoză.

Pentru diagnosticul de gută un aport substanțial îl poate oferi terapia de probă cu colchicină în cazuri litigioase de diagnostic diferențial. De asemenea, trebuie avut în vedere faptul că terapia cu aspirină, în doze mici, poate duce la creșteri ale acidului uric și poate crea un fals suport pentru diagnosticul de gută.

## TRATAMENT

Guta, boală cu substrat pur metabolic, necesită tratament toată viața, vizând trei elemente majore: 1) inflamația acută articulară dezvoltată în timpul atacului de gută; 2) fondul hiperuricemic și condițiile favorizante; 3) complicațiile renale și guta cronică.

1. **Tratamentul atacului acut de gută.** Articulația afectată trebuie pusă în repaus și medicația trebuie instituită cât mai precoce, fără întreruperea terapiei de fond a hiperuricemiei. Eficacitatea terapiei specifice se observă în 48 de ore și nerezolvarea atacului în acest interval ridică posibilitatea existenței unui alt diagnostic pozitiv. Se pot utiliza mai multe tipuri de medicamente, dar colchicina este medicamentul de elecție.

*Colchicina* se administrează în priză orală inițială de 1 mg (1 tb.), apoi câte 0,5 mg (1/2 tb.) din oră în oră sau 1 mg la 2 ore până la regresia fenomenelor articulare sau apariția semnelor de toxicitate digestivă (greață, vărsături, diaree întâlnite la 50-80% dintre bolnavi). Doza maximă este de 6 mg/24 ore. Cu cât tratamentul este instituit mai precoce, cu atât răspunsul favorabil este mai rapid. Administrarea colchicinei i.v. este preferabilă la subiecți cu diagnostic cert de gută, deoarece incidența efectelor adverse este mult redusă, iar acțiunea este mai promptă. Dacă doza inițială de 2 mg i.v. (1 fiolă) nu este urmată de efecte net favorabile, ea se mai poate suplimenta cu 1 mg i.v. (1/2 fiolă) la 6 ore până la o doză totală de 4-5 mg/24 ore. Medicamentul trebuie diluat în ser fiziologic și administrat strict i.v. deoarece poate produce necroze locale. Se exclud de la administrarea i.v. pacienți neutropenici, iar dozele trebuie să fie reduse la bolnavii care se găsesc sub

tratament oral. Dacă după o cură nu se obține un beneficiu semnificativ, schema se poate repeta după 3-4 zile.

*Antiinflamatoarele nesteroidiene* se folosesc în mod curent în tratamentul atacului acut de gută, cu rezultate remarcabile.

Aspirina este eficace în doze relativ mari (4 g/24 ore), pe când în doze mai mici (sub 2 g/24 ore) este etichetată a fi hiperuricemiantă.

Indometacina se recomandă în doză inițială de 50-75 mg, urmată de prize de 50 mg la 6 ore, cu doză maximă de 200 mg în prima zi. Dacă este eficace, tratamentul se continuă cu aceeași doză a doua zi, pentru ca în ziua a treia prizele să se distanțeze (50 mg  $\times$  3/24 ore) și în ziua a patra să se reducă (25 mg  $\times$  3/24 ore). Durata unui ciclu terapeutic al atacului acut este de 7 zile, astfel prevenindu-se recăderile.

Fenilbutazona este eficace în tratamentul atacului acut gutos la 75-90% dintre pacienți. Priza inițială este de 200-400 mg, fiind urmată de administrări ulterioare la 6-8 ore de doze de 100-200 mg, fără a se depăși însă doza totală la 600 mg în prima zi. În următoarele două zile se dau doze totale de 400 mg divizate în patru prize și apoi în trei prize. Durata tratamentului este de 7 zile.

Oxifenilbutazona se folosește după aceeași schemă.

*Corticoizii* în administrare pe cale generală sunt de eficacitate redusă și recăderile sunt frecvente. Administrarea pe cale locală intraarticulară (Diprofos, Volon) în cazul unei monoartrite sau bursite gutoase permite scăderea dozelor de colchicină și antiinflamatoare nesteroidiene. ACTH-ul este folosit în atacul acut de gută declanșat de intervenții chirurgicale, mai ales pe tubul digestiv. Posologia este de 30-40 UI de 2-3 ori/zi i.m. sau i.v. în perfuzie lentă timp de 1-2 zile, apoi reducându-se dozele la 1/2-1/3 din cantitatea și ritmul inițial.

Alegerea preparatului utilizat în tratamentul atacului acut de gută impune cunoașterea exactă a contraindicațiilor fiecărui medicament, a patologiei asociate și a toleranței la aceste droguri rezultate din utilizări anterioare.

**II. Tratamentul hiperuricemiei și al condițiilor favorizante** se bazează pe măsuri generale igieno-dietetice și medicamente hipouricemiant.

*Măsurile generale* sunt esențiale pentru îngrijirea pe termen lung a unui pacient cu hiperuricemie. Dintre acestea mai importante sunt:

- suprimarea aportului de alcool: consumul acut crește uricemia prin intermediul acidului lactic ce interferează cu secreția tubulară, iar consumul cronic produce creșterea sintezei purinelor;

- reducerea sau suprimarea aportului de purine: alimente foarte bogate în purine - 150-1000 mg/100 g: momițe, sardele, extracte de carne; alimente cu cantitate ridicată de purine - 75-100 mg/100 g: carne de vițel, carne de curcan, găscă și potârniche, vânat, moluște, ficat, rinichi; alimente cu cantitate foarte redusă de purine: produse din făină, ou, grăsimi, produse lactate, dulciuri, vegetale, fructe. Prepararea prin fierbere a cărnii face ca aceasta să piardă 50% din conținutul în purine;

- restrângerea aportului de proteine (70-80 g/zi) cu scăderea ratei de producere a purinelor endogene;

- controlul hipertrigliceridemiei prin reducerea excesului ponderal și eventual tratament medicamentos (clofibrat 2 g/zi, acid nicotinic 1,5-3 g/zi);
- controlul hipertensiunii arteriale, cu evitarea diureticelor tiazidice cunoscute a crește hiperuricemia.

*Medicamentele hipouricemiante* acționează fie prin creșterea excreției de acid uric, fie prin reducerea sintezei sale.

1. *Medicamente care cresc excreția de acid uric* (uricozurice) au câteva elemente comune:

- sunt indicate în situații cu eliminări urinare de acid uric sub 700 mg/ 24 ore (normosecretor) și în funcție de *clearance*-ul la creatinină;
- activitatea lor este deprimată de salicilați în doze mici și de saluretice;
- pot predis pune la dezvoltarea litiazei urinare;
- pot produce un acces acut la pacienți cu tofi gutoși, prin mobilizarea acidului uric din depozitele tisulare.

Dintre medicamentele uricozurice, în folosire curentă sunt:

*Probenecidul* inhibă resorbția tubulară de acid uric prin mecanism de competiție, crescându-i concentrația urinară. Doza medie zilnică este de 0,5-1 g, până la 3 g, administrat în 2-4 prize pe zi ( $T_{1/2}$  dependent de doză este de 6-12 ore). După o doză terapeutică valoarea uricozuriei poate crește cu 50%.

*Sulfipirazona* (Anturanul) este un derivat de fenilbutazonă cu capacitate uricourică de 4-6 ori mai mare ca a probenecidului. Posologia este progresivă pentru evitarea consecințelor unui dezechilibru de acid uric: se începe cu 50 mg  $\times$  2/zi timp de 3-4 zile, apoi 100 mg  $\times$  2/zi și doza se crește cu 100 mg pe săptămână până se ajunge la nivelul seric dorit de acid uric, fără a se depăși doza totală de 400 mg/zi administrat în 3-4 prize. Sulfipirazona are și efecte antiagregante plachetare prin inhibiția sintezei tromboцитare de prostaglandină.

*Benziodaronul* și *Benzbromaronul* sunt uricozurice mai rar folosite în tratamentul hiperuricemiei.

2. *Medicamente care reduc sinteza de acid uric* sunt mai eficace decât uricozuricele.

*Alopurinolul* (Ziloric, Mirurit) inhibă xantinoxidaza, enzimă ce intervine în treptele finale pe calea metabolică a purinelor. Drogul este indicat în situații cu eliminări urinare de acid uric peste 700 mg/zi, nefrolitiază și gută cronică tofacee. Doza zilnică de 200-300 mg/zi se administrează în priză unică, datorită  $T_{1/2}$  prelungit al produșilor de metabolism al alopurinolului cu efect similar asupra xantinoxidazei. Efectele favorabile asupra nivelului seric și urinar de acid uric sunt vizibile la 1-2 zile și sunt maxime la 4-14 zile. Alopurinolul accentuează efectele anticoagulantelor și are interrelații medicamentoase cu mercaptopurina și azatioprina, cărora le prelungește  $T_{1/2}$ .

3. *Uricaza*. În administrare i.v. produce o reducere serică tranzitorie de acid uric, dar dezvoltă rapid anticorpi, ceea ce-i diminuează mult eficiența și utilizarea.



Tratamentul hiperuricemiei trebuie făcut toată viața și scopul lui este de menținere a nivelului seric de acid uric în jur de 6 mg/dl.

**III. Tratamentul complicațiilor renale și al gutei cronice.** *Tratamentul complicațiilor renale.* Nefropatia urică se previne prin menținerea în stare solubilă a acidului uric urinar. Aceasta se realizează prin alcalinizarea urinei (bicarbonat de sodiu 2-3 g/zi) asociat sau nu cu acetazolamidă (750-1 000 mg/zi) și administrarea de lichide (2-3 l/zi). În situația unui dezechilibru de acid uric este utilă menținerea unei diureze la valori ridicate, prin administrare de furosemid asociat cu medicamente care reduc sinteza de acid uric. Litiaza urinară se tratează similar.

*Tratamentul gutei cronice tofacee* se face pe aceleași principii, în care asocierea medicamentoasă de colchicină plus alopurinol, plus uricozurice se prezintă ca modalitate terapeutică principală asociată cu dietă corespunzătoare și aport lichidian. Terapia chirurgicală este recomandată când tofii gutoși produc compresii sau afectează mecanic funcția unor articulații.

## EVOLUȚIE. PROGNOSTIC

Evoluția și prognosticul gutei sunt variabile în funcție de forma clinică de boală. Guta primară caracterizată prin hiperproducție de acid uric, prin accelerarea ratei căii metabolice a nucleotidelor purinice are un prognostic nefavorabil, pacienții prezentând la vârstă tânără hiperuricemie cu hiperuricozurie, nefrolitiază cu calculi de acid uric și evoluție spre uropatie obstructivă și insuficiență renală. Guta secundară caracterizată fie prin turn-over crescut al acizilor nucleici, fie prin defect al excreției renale a acidului uric, prezintă un prognostic mai bun legat de afecțiunea de bază și de terapia corectă preventivă a cristalizării acidului uric în tubii colectori și pelvisul renal. Având drept caracteristică biochimică constantă hiperuricemia, guta apare la persoane care prezintă și alte tulburări de metabolism cum sunt: obezitatea, hipertrigliceridemia și diabetul zaharat, impunând tratamentul anomaliei metabolice pe tot cursul vieții. Speranța de viață a pacienților cu gută nu este afectată prin boala „per se”, ci numai prin condițiile asociate care cresc morbiditatea și mortalitatea în populația respectivă.

## PSEUDOGUTA

Pseudoguta este un alt tip de artrită indusă de microcristale, identificată recent, urmarea depunerii intraarticulare de cristale de pirofosfat de calciu dihidrat. Incidența ei este apreciată la jumătate din cea a gutei. Pseudoguta apare cu precădere la vârste înaintate, este diagnosticată la 25% dintre subiecții de peste 90 de ani și este în strânsă interrelație cu boala artrozică.

**Fiziopatologie.** Patogenia pseudogutei este considerată a fi determinată de un viciu apărut în metabolismul pirofosfaților. Producerea excesivă de pirofosfați în țesuturi articulare, conduce la depunerea lor sub formă de cris-

tale a unei sări de calciu. Depunerile inițiale se fac circular, în jurul condrocitelor, depunerile ulterioare producând necroza lor. Prezența cristalelor de pirofosfat de calciu dihidrat în articulație, rezultată prin descuamare de pe cartilaj, induce o reacție inflamatorie; aceasta este de intensitate mai mică decât cea produsă prin cristalele de urat monosodic monohidrat, deoarece cristalele de pirofosfat sunt mai greu fagocitate de leucocitele polimorfonucleare. Prezența pirofosfatului de calciu în cartilaj îi afectează elasticitatea și suplețea, dându-i rigiditate în timpul mișcărilor. Articulațiile cel mai frecvent afectate sunt cele cu cantitate mare de cartilaj articular; pot fi de asemenea afectate și ligamentele, mai ales ligamentele încrucișate ale genunchilor. Cristalele de pirofosfat de calciu nu se depun niciodată în organele parenchimatose.

**Caractere clinice.** Semnele clinice sunt rezultatul asocierii în proporții variate ale suferinței inflamatorii acute sau cronice cu cele date de leziunile degenerative ale cartilajului. În prezent, se descriu 5 modalități majore de expresie clinică a bolii.

*Tipul A (25%) este pseudoguta, cu atacuri articulare acute sau subacute, fără deformări articulare, interesând genunchii (condrocalcinoză), articulațiile radiocarpiene și metacarpofalangiene, șold, umăr, coate, glezne și asociind uneori și hiperuricemie.*

*Tipul B (5%) este pseudoreumatoid, cu redoare matinală, tumefacție articulară, îngroșare sinovială, evoluție prelungită; uneori se asociază și factor reumatoid în ser în titru mic.*

*Tipul C (25%) este pseudoartrozic cu atacuri acute repetate.*

*Tipul D (25%) este pseudoartrozic, fără atacuri acute, prezentând degenerare progresivă a cartilajului articular.*

*Tipul E (20%) nu are semne clinice, ci numai stigmat biologice.*

Pseudoguta se asociază cu o serie de alte boli, cum sunt: boala artrozică, diabetul zaharat, hiperparatiroidismul, hemocromatoza, boala Paget.

**Diagnosticul pozitiv.** Diagnosticul pozitiv de pseudogută se susține, în afara datelor clinice, pe câteva investigații paraclinice:

1. *Examenul radiologic* evidențiază depuneri abundente de cristale radioopace în structurile fibrocartilaginose (aspect punctiform și/sau liniar), în cartilajul hialin (aspect liniar), în ligamente și capsula articulară. Un alt element radiografic observat uneori este reprezentat de dezvoltarea de chisturi osoase în platoul tibial.

2. *Examenul lichidului sinovial* arată caractere inflamatorii, cu număr mare de leucocite ( $20\,000$  elemente/ $\text{mm}^3$ ), cu vâscozitate scăzută și cristale neregulate sau rombice de pirofosfat de calciu dihidrat; cristalele dau o birefringență pozitivă slabă în lumină polarizată și sunt vizibile atât libere cât și în interiorul leucocitelor polimorfonucleare.

3. *Puncția-biopsie sinovială* relevă aglomerări de cristale în celulele sinoviale sau prezența de cristale izolate, fiind un element util de diagnostic.

**Diagnostic diferențial.** Atacul acut de pseudogută trebuie diferențiat de atacul acut de gută și de artrita septică. Prezența de cristale de pirofosfat

de calciu dihidrat în lichidul sinovial sau membrana sinovială și prezența calcificărilor liniare observate la examenul radiografic în zonele de proiecție cartilaginoasă, sunt patognomonice și exclud cu ușurință orice altă entitate clinică.

**Tratament.** Aspirarea lichidului sinovial și injectarea unui hormon corticosteroid intraarticular aduce ameliorări evidente. Atacul acut pseudogutos se poate trata cu fenilbutazonă (600-800 mg/24 ore în 3-4 prize) sau indometacină (75-150 mg/24 ore în 2-3 prize) în cure de 10-14 zile. În situația de contraindicație a acestor medicamente se recomandă tratamentul cu colchicină după schema atacului acut gutos.

**Prognostic.** Tipul de prezentare clinică a bolii determină prognosticul suferinței. Astfel, tipul C pseudoartrozic, cu atacuri acute, are un prognostic mai sever, pe când tipul E, fără semne clinice, are un prognostic mai favorabil.

## BOALA PRIN DEPUNERI DE CRISTALE DE APATITĂ

Boala prin depuneri de cristale de apatită este o artrită indusă de microcristale, rezultat al depunerii tisulare periarticulare sau intraarticulare de cristale de hidroxiapatită.

**Expresia clinică** a bolii este fie a unei periartrite, fie a unei artrite cu evoluție acută sau cronică. Periartrita interesează cel mai frecvent umărul, marele trohanter femural, cotul, articulația radiocarpiană, degetele, genunchiul. Artrita se aseamănă cu atacul acut de gută, interesând mai ales degetele, articulația radiocarpiană, genunchiul și șoldul. Uneori, artritele au caracter eroziv: astfel, forma erozivă a artritei umărului induse de cristale de hidroxiapatită definește o entitate denumită „umărul Milwaukee”.

**Diagnosticul pozitiv** se stabilește pe analiza lichidului sinovial, cristalele de apatită dând ca și cristalele de pirofosfat de calciu dihidrat o birefrință slab pozitivă. Confirmarea diagnosticului se face pe baza altor metode mai puțin utilizate în practica clinică (microscopie electronică, difracție cu raze X, spectroscopie în infraroșu). Examenul radiologic arată depuneri radioopace periarticular și/sau intraarticular.

Boala prin depuneri de cristale de apatită se asociază frecvent cu sclerodermia și dermatomiozita, putând apărea și la bolnavii dializați pentru insuficiență renală.

**Tratamentul** bolii constă în infiltrații locale cu preparate cortizonice în forma cu periartrită și antiinflamatorii nesteroidiene în forma cu artrite. Eliminarea chirurgicală a cristalelor sau prin aspirație din depozitele periarticulare poate fi urmată de vindecări durabile.

## BOALA PRIN DEPUNERI DE CRISTALE DE OXALAT DE CALCIU

Boala prin depuneri de cristale de oxalat de calciu este un tip foarte rar de artrită indusă de microcristale. Depozitele de oxalat de calciu pot

apărea în articulații, dar și în alte țesuturi, la pacienții cu insuficiență renală care sunt supuși unor programe de hemodializă cronică sau dializă peritoneală. Prezența cristalelor de oxalat de calciu intraarticulare produce artrite cu evoluție acută sau cronică. Examenul radiologic evidențiază calcificări intraarticulare și ale țesuturilor moi. Diagnosticul se face pe identificarea cristalelor bipiramidale cu birefringență slab pozitivă în lumina polarizată. Colorația cu roșu de alizarină este un test screening pentru toate cristalele care conțin calciu fără a putea diferenția precis cristalele de oxalat de calciu față de cele de pirofosfat de calciu dihidrat sau hidroxiapatită. Boala poate prezenta și mase de oxalați cu localizare vertebrală care pot produce compresie medulară.

Tratamentul bolii se face în mod similar cu al altor artrite induse de microcristale. Se consideră că vitamina C potențează depunerea articulară și tisulară de oxalat și de aceea ea trebuie evitată în contextul clinic descris anterior.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BROWER A.C., FLEMMING D.J. – Arthritis in Black and White – 2nd Ed. W.B. Saunders Company, 1997.
- COHEN M.G., EMMERSON B.T. – Gout – în „Rheumatology” – Klippel, Dieppe (Ed), Mosby Ed., 1994, p. 12.1.
- JANSON R.W. – Gout – în „Rheumatology Secrets” – West S.G. (Ed), Hanley & Belfus Inc. Ed., Mosby Ed., 1996.
- KELLEY W.N., WORTMANN R.L. – Gout and Hyperuricemia – în „Textbook of Rheumatology” – 5th Ed. Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Ed), W.B. Saunders Company Ed. 1977.
- MCCARTY D.J. – Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease – în „Primer on the Rheumatic Disease” 10th Ed. – Schumacher, Klippel, Koopman (Ed), Arthritis Foundation, 1993, p. 219.
- POPESCU E., IONESCU R. – Compendiu de reumatologie – ediția a III-a actualizată și adăugită, Ed. Tehnică, 1997.

## BOALA ARTROZICĂ

Prof. Dr. EUGEN D. POPESCU, Conf. Dr. DENISA PREDEȚEANU,  
Conf. Dr. RUXANDRA IONESCU, Dr. ANDRA BĂLĂNESCU

Definiție .....	783	Explorarea paraclinică .....	788
Epidemiologie .....	783	Localizarea leziunilor .....	789
Etiologie .....	783	Tratament .....	793
Patogenie. Patologie .....	785	Bibliografie selectivă .....	794
Tablou clinic .....	787		

**Definiție.** Boala artrozică (osteoartroza, osteoartrita sau artrita hipertrofică) este o boală degenerativă a cartilajului articular, caracterizată prin degradarea cartilajului asociată cu reacția hipertrofică a osului subcondral și reacții variate ale celorlalte structuri articulare. Este localizată frecvent la nivelul articulațiilor diartrodiale, mobile, care prezintă cartilajul articular ca un element structural important al articulației alături de sinovie, os subcondral, capsulă, menisc; boala evoluează în final spre impotență funcțională articulară.

**Epidemiologie.** Boala artrozică este cea mai frecventă suferință reumatică simptomatică. Incidența ei crește cu vârsta, maximum fiind între 55 și 75 ani, și afectează aproximativ 10% din populația de peste 60 ani, femeile fiind mai des interesate decât bărbații (F/B=2/1). Sub vârsta de 55 ani, distribuția bolii este similară la bărbați și la femei. În populația vârstnică de peste 65 ani, artroza șoldului este mai frecventă la bărbați, pe când artroza articulațiilor interfalangiene și a bazei policelui este mai frecventă la femei. Boala artrozică este rară la copil și adultul tânăr. Modificările radiologice de boală artrozică sunt însă mult mai frecvente (la 80% din persoanele de peste 70 de ani), iar modificări anatomo-patologice la nivelul cartilajului articular apar la toți decedații de peste 65 de ani.

## ETIOLOGIE

Etiologia bolii nu este pe deplin cunoscută, dar se etichetează a fi multifactorială. Se iau în considerație mai mulți factori:

**I. Factori intrinseci.** Vârsta și predispoziția genetică sunt factorii etiologici intrinseci cei mai importanți ai bolii artrozice. Vârsta este implicată în etiologia bolii, deoarece degradarea cartilajului caracteristică bolii este considerată un proces normal de îmbătrânire a cartilajului. Predispoziția genetică este de asemenea implicată în etiologia bolii, existând o agregare familială a bolii pentru anumite localizări: astfel mama unei femei cu artroză a articulațiilor interfalangiene distale face boala de 2 ori mai frecvent, și sora face boala de 3 ori mai frecvent decât mama și sora unei femei sănătoase. Defectul este situat la nivelul genelor care asigură sinteza collagenului.

**II. Factorii extrinseci.** 1. *Stresul mecanic* anormal exercitat pe unitatea de suprafață articulară, datorită forțelor mecanice excesive (suprasolicitare articulară repetată prin activități sportive sau profesionale, obezitate) sau distribuției anormale a forțelor mecanice (anomalii de statică și mecanică articulară). 2. *Alterările secundare* ale cartilajului articular (traumatice, infecțioase, inflamatorii, metabolice, endocrine, neurologice etc.) constituind alți factori etiologici extrinseci implicați în etiologia bolii. 3. *Alterările primitive* ale cartilajului articular responsabile de incapacitatea lui de a suporta stresul mecanic normal, datorită afectării echilibrului dinamic între condroformare și condroresorbție. Astfel, condroformarea este accelerată de STH,  $T_3$ ,  $T_4$ , PTH și diminuată de antiinflamatorii nesteroidiene, iar condroresorbția este accelerată de corticosteroizi și diminuată de acid hialuronic și arginină.

De menționat că, depinzând de capacitatea de identificare a acestor factori etiologici, boala artrozică poate fi secundară și primitivă sau idiopatică (tabelul I).

TABELUL I

### Clasificarea etiologică a bolii artrozice

#### I. Idiopatică

##### A. Localizată

- 1) Mâini: noduli Heberden și Bouchard, artroza interfalangiană erozivă, artroza metacarpofalangiană a degetului I
- 2) Picioare: *hallux valgus*, *hallux rigidus*, artroza talonaviculară, degetul „în ciocan”
- 3) Genunchi (gonartroză):
  - a. Compartiment medial
  - b. Compartiment lateral
  - c. Compartiment patelo-femural
- 4) Șold (coxartroză): locuri de pierdere a cartilajului
  - a. polar (superior)
  - b. concentric (axial median)
  - c. difuz
- 5) Coloana lombară:
  - a. discuri intervertebrale – spondiloză
  - b. articulații apofizeale
  - c. ligamente (hiperostoza scheletală idiopatică diseminată)
- 6) Alte localizări: umăr, articulația temporo-mandibulară, articulația carpo-metacarpiană

B. Generalizată: mai mult de 3 din determinările enumerate

TABELUL I (continuare)

**II. Secundară**

- 1) Traumatică (fracturi, contuzii, hemartroze)
- 2) Infecțioase (germeni piogeni, bacil Koch)
- 3) Inflamatorii (poliartrita reumatoidă)
- 4) Metabolice (hemocromatoză, ocronoză, gută, condrocalcinoză)
- 5) Endocrine (acromegalie, hiperparatiroidism, diabet zaharat, obezitate, hipotiroidism)
- 6) Neuropatice (articulațiile Charcot)
- 7) Trofice (osteonecroze aseptice)
- 8) Congenitale (displazia epifizeală multiplă, luxația congenitală de șold)
- 9) Alte boli: boala Paget, osteopetroza, osteocondrita

**PATOGENIE, PATOLOGIE**

Mecanismul patogenetic exact de producere a bolii nu este cunoscut, dar observațiile clinice și datele experimentale existente oferă o explicație patogenetică.

**I. Structura și funcțiile cartilajului articular normal.** Cartilajul articular este un tip de țesut conjunctiv înalt diferențiat, paucicelular, format din condrocite ce secretă matricea extracelulară. Aceasta este alcătuită într-o proporție de 70% din apă. Reziduul uscat are o compoziție complexă și conține:

1. **Proteoglicani:** unitatea de bază este monomerul format dintr-o proteină centrală („core”) de care se atașează prin legături covalente catene lungi de glicozaminoglicani, având greutatea moleculară de 2 milioane daltoni. Cei mai importanți glicozaminoglicani sunt condroitinsulfatul (care reprezintă 60% din totalul glicozaminoglicanilor), keratansulfatul și dermatansulfatul. Monomerii de proteoglicani agregă pe filamentele lungi de acid hialuronic prin legături necovalente prin intermediul unei glicoproteine de legătură, formând polimeri cu greutate moleculară de 100 milioane daltoni, cu capacitate hidrofilică mare datorită domeniilor electronegative. Cu vârsta proteina de legătură se clivează și astfel scade capacitatea de agregare a monomerilor pe acidul hialuronic. Proteoglicanii conferă cartilajului articular compresibilitate și elasticitate

2. **Colagen (tip II):** format din 3 catene  $\alpha_1$  intens glicozilate, bogate în hidroprolină și hidroxilizină, formând o rețea cu așezare ordonată în benzi de colagen dispuse paralel în straturile superficiale, oblic în straturile intermediare și perpendicular în straturile profunde pentru acroșarea osului subcondral. Această rețea ordonată asigură forma și rezistența cartilajului articular.

3. **Alți constituenți:** condronectin, anchorin.

Constituenții matricei extracelulare au turnoverul variat. Ei sunt degradați sub acțiunea unor enzime numite matrix-metallo-proteinaze (MMP) produse de condrocit și sinoviocit și existente în mod normal în formă legată de inhibitori specifici. Sinteza și activitatea lor este influențată de unele citokine eliberate de macrofagele sinoviale.

Cartilajul articular este implicat în diferite funcții ale articulației, dintre care 2 sunt mai importante: dispersia forței unui stres mecanic prin proprietățile specifice: elasticitate, compresibilitate, autolubrificare și adaptarea suprafețelor articulare în diferite poziții de mișcare și echilibru.

**II. Etapele fiziopatologice ale dezvoltării cartilajului artrozic.** În dezvoltarea sa cartilajul artrozic trece prin mai multe etape fiziopatologice:

1) *Reacția degradativă a cartilajului articular.* În stadiile inițiale ale bolii, prima modificare biochimică a cartilajului este lezarea rețelei de collagen care în mod normal solidarizează macromoleculele de proteoglicani, menținându-le într-o stare semihidratată. Deși nu a fost detectată nici o anomalie biochimică a fibrelor de collagen de tip II, se consideră că aceasta apare datorită excesului de fibre adiacente de collagen tip IX care sunt legate covalent de fibrele de collagen tip II, cărora le asigură coeziunea. Lezarea rețelei de collagen produce o creștere a conținutului de apă al matricei extracelulare cu înmuierea cartilajului (condromalacie) și rezistență scăzută la compresune.

În stadiile tardive ale bolii, degradarea cartilajului se produce prin creșterea enzimelor degradative ale matricei extracelulare (colagenază, proteoglicanază) cu origine condrocitară, produse într-o formă latentă și convertite la enzime active de activatori fiziologici (ex.: activatorul de plasminogen). Această creștere a enzimelor degradative ale matricei extracelulare se explică prin intervenția unor citokine (interleukina I, factor necrotic tumoral) secretate de macrofagul sinovial care stimulează condrocitele să le sintetizeze și să le elibereze.

Concomitent se produc și alte alterări cantitative și calitative ale metabolismului condrocitelor în activitatea de sinteză a constituenților matricei extracelulare: proteoglicani, collagen. Astfel, proteoglicanii pot prezenta scăderea sintezei prin scăderea nivelului de glicozil-transferază condrocitară, scăderea dimensiunilor lor, scăderea raportului normal condroitin sulfat-keratan sulfat (în sensul creșterii concentrației de keratansulfat) și a capacității de agregare cu acidul hialuronic. De asemenea, collagenul poate prezenta scăderea sintezei sale, înlocuirea collagenului de tip II cu collagen de tip I cu elasticitate și rezistență inferioară.

Astfel, prin alterările structurale ale principalilor constituenți ai matricei extracelulare, vor fi afectate funcțiile importante ale cartilajului articular.

2) *Reacția reparatorie a cartilajului articular și a altor structuri articulare.* Concomitent cu reacția degradativă a cartilajului articular se produce și o reacție reparatorie interesând nu numai constituenții cartilajului articular cât și celelalte structuri articulare.

Astfel, în stadiile inițiale ale bolii se modifică comportamentul condrocitelor: unele mor, iar cele viabile prezintă diviziuni mitotice cu apariția unor noi clone de condrocite. Concomitent ele vor prezenta și o sinteză compensatorie crescută, în special de enzime degradative, dar și de proteoglicani și collagen.



Ulterior, în cursul evoluției procesului patogenic, cartilajul devine hipocelular, în multe zone cartilajul hialin fiind înlocuit cu fibrocartilaj.

În stadiile tardive ale bolii atât cartilajul articular cât și osul subcondral sunt active metabolic. Cartilajul articular va prezenta capacitate regenerativă din spațiile medulare subcondrale. Osul subcondral va prezenta hiperactivitate (eburnare), cu hipervascularizație, stimulare osteogenică, chisturi osoase subcondrale și microfracturi, cu reducerea capacității de a absorbi energia unui stres mecanic.

Concomitent, tot ca expresie a reacției reparatorii, se vor forma osteofite marginale prin hiperplazie de țesut osos și neoformare de cartilaj secundare proliferării vaselor de sânge în cartilajul degradat sau microfracturilor osului subcondral.

**III. Patologic.** Cartilajul artrozic prezintă modificări patologice caracteristice. Prima modificare este înmuierea cartilajului articular, inițial în zone supuse stresului mecanic. Dezorganizarea fibrelor de collagen și a macromoleculilor de proteoglicani generează apariția procesului de *fibrilare cartilaginoasă*. Odată cu progresia procesului patologic integritatea de suprafață a cartilajului se pierde și astfel el se subțiază. Expresia unui bilanț metabolic negativ este reprezentată de prezența fisurilor și despicăturilor verticale care se extind în grosimea cartilajului, cu detașarea unor zone de cartilaj în cavitatea sinovială (așa-numiții „șoareci articulari”) cu prezența osului subcondral neacoperit care suferă un proces de eburnare (scleroză cu formarea unei substanțe asemănătoare fildeşului). Ulterior în structura osului subcondral apar chisturi subcondrale, unele pline cu matrice fibro-mixomatoasă, iar altele comunicând cu suprafața plină cu lichid sinovial. Dedesubtul cartilajului articular degradat și la marginea articulației se formează osteofite, unele dintre ele afectând puternic mobilitatea articulației. Vasele sanguine venind din măduva osului subcondral infiltrază cartilajul degradat producând fragmentarea lui cu osificare encondrală ulterioară. În matricea extracelulară apar condrocite în număr variabil în funcție de evoluția procesului patologic. Sinoviala prezintă focare de infiltrație cu celule mononucleare, dar panusul sinovial nu se dezvoltă niciodată. La modificările patologice descrise se adaugă fibroza capsulei articulare care va afecta ulterior și mai mult mobilitatea articulară.

### TABLOU CLINIC

Debutul bolii se produce lent, bolnavul neputând preciza momentul apariției primelor simptome. Indiferent de localizarea leziunilor, sindromul clinic general este format din câteva simptome și semne sugestive.

*Durerea articulară* este simptomul cardinal al bolii. În stadiile inițiale, durerea apare după efort fizic și se atenuează prin repaus. Odată cu progresia bolii, folosirea articulației este limitată producând disfuncție articulară importantă. Este meteodependentă, frigul și vremea umedă agravând durerea. Deoarece cartilajul nu este înervat, durerea se naște în alte structuri articulare

și periarticulare: eburnarea și microfracturile osului subcondral, osteofite, sinovita. Durerea poate fi: *referată* (durere pe fața medială a genunchiului în artroza șoldului), *compresivă* (spondilartroza lombară cu compresia măduvei sau rădăcinilor nervoase), *musculară* (contractura musculară). Până la 30% din bolnavi pot prezenta dureri nocturne.

*Redoarea articulară* cu durată de 10-15 minute este quasi prezentă după repaus prelungit.

*Limitarea mișcărilor* pasive și active în articulația respectivă apar din redoare sau fibrozarea structurilor articulare și/sau periarticulare, capsulă, tendoane).

*Examenul obiectiv* arată o articulație mărită de volum datorită sinovitei sau modificărilor proliferative din os și cartilaj. Palparea articulației în timpul mișcării evidențiază cracmente articulare. În stadiile avansate de evoluție pot fi văzute deformări articulare cu impotență funcțională.

## EXPLORAREA PARACLINICĂ

Investigațiile paraclinice utilizate în boala artrozică au importanță limitată, confirmând diagnosticul stabilit clinic și obiectivând localizarea și amploarea procesului patogenic în funcție de momentul evolutiv al bolii.

1. **Examenul radiografic** al articulației afectate, cea mai comună investigație paraclinică poate fi normală în stadiile inițiale ale bolii. Modificările radiografice caracteristice artrozei, evidențiate pe imagini de față și profil, apar în stadiile tardive ale bolii, când tabloul clinic este deja constituit. Acestea includ: *îngustarea spațiului articular* datorat deteriorării cartilajului articular, *osteoscleroza subcondrală* (eburnare), *chisturi osoase subcondrale* cu scleroză marginală, *osteoporoza epifizară* inconstantă și necaracteristică. Se consideră că în boala artrozică nu există o corelație semnificativ statistică între modificările radiografice, severitatea simptomelor și gradul de impotență funcțională articulară. Astfel, în timp ce 50% din populația de peste 40 ani are modificări radiografice de artroză în articulațiile implicate în stresul gravitațional, numai 10% din aceasta ar prezenta simptome.

2. **Examenul lichidului sinovial** nu dă informații caracteristice bolii artrozice, fiind util pentru excluderea altor afecțiuni reumatologice (poliartrită reumatoidă, artrite septice, sinovită vilonodulară pigmentară, artrite microcristaline etc.). Lichidul sinovial este de tip neinflamator, clar sau galben-pal, cu leucocite sub 2000/mm<sup>3</sup>, dintre care polimorfonucleare sub 25%, cu vâscozitate crescută și cheag de mucină ferm, datorat prezenței hialuronatului prezent în concentrație normală. Uneori, prin examenele la microscopul cu lumină polarizată se pot evidenția cristale de pirofosfat de calciu dihidrat cu birefrință slab pozitivă, caracteristice pseudogutei care se asociază frecvent cu boala artrozică. De interes considerabil este constatarea în lichidul sinovial a unor concentrații crescute de collagenază, prostaglandine și interleukină-1 (IL-1) cu rol semnificativ în degradarea cartilajului și progresia procesului artrozic.

3. **Scintigrafia osoasă cu  $^{99}\text{Tc}$ -difosfanat** arată fixarea radiotrasorului la nivelul osului subcondral hiperactiv, fiind utilă în stadiile inițiale ale bolii când investigația radiologică este normală. Când apar osteofitele scintigrama devine negativă. Angiografia și venografia intraosoasă au fost folosite pentru confirmarea vascularizației crescute a osului subcondral hiperactiv, fără a prezenta însă utilitate practică deosebită.

4. **Alte investigații paraclinice** (mielografie, tomografie computerizată, rezonanța magnetică) sunt indicate mai frecvent în boala artrozică cu localizare la nivelul coloanei vertebrale și în special în formele cu elemente compresive radiculare și medulare, pentru stabilirea raporturilor cu structurile de vecinătate și excluderea altor afecțiuni reumatologice și nereumatologice.

## LOCALIZAREA LEZIUNILOR

**Coloana vertebrală** prezintă modificări degenerative frecvente cunoscute sub numele generic de spondiloză sau spondilartroză, localizate la diferite nivele, dar mai ales în zonele de maximă mobilitate ( $\text{C}_5$ ,  $\text{T}_8$ ,  $\text{L}_3$ ), afectând articulațiile discovertebrale și/sau articulațiile interapofizare (posterioare).

Artroza disco-vertebrală debutează prin lezarea inițială a discului intervertebral, mai exact prin deteriorarea nucleului său pulpos și apoi a inelului fibro-cartilaginos. Scăderea elasticității nucleului pulpos, datorită pierderii de apă sau solicitării mecanice excesive, face ca presiunile preluate normal de către acesta să fie transmise inegal și neechilibrat structurilor vecine și să ducă la solicitarea lor neuniformă. Drept urmare, ligamentele paravertebrale vor fi împinse înainte sau lateral, determinând formarea de osteofite pe fața anterioară a corpurilor vertebrale. Formarea lor în poziție postero-laterală produce afectarea rădăcinilor nervoase la trecerea acestora prin găurile de conjugare, determinând o simptomatologie de tip algic radicular. Uneori nucleul pulpos rupe inelul fibrocartilaginos al discului și herniază fie lateral, spre găurile de conjugare când sunt afectate rădăcinile nervoase, fie median spre măduva spinării, dând sindromul de compresie medulară.

Artera interapofizară poate produce, în cazuri severe de eroziuni cartilajinoase, o ușoară alunecare anterioară a corpurilor vertebrale (spondilolistezis).

*Simptomatologia clinică* se manifestă prin durere care poate fi:

– *durere localizată* produsă de distensia ligamentelor paravertebrale, afectarea capsulei articulare, inflamația sinovialei sau spasmul musculaturii vecine;

– *durere radiculară* produsă prin compresia rădăcinii nervoase fie prin hernierea laterală a nucleului pulpos al discului intervertebral, fie prin osteofite formate în găurile de conjugare. Afectarea unei rădăcini nervoase se poate exprima prin: durere, parestezii, anestezie în zona dermatomului corespunzător; alterarea reflexelor osteo-tendinoase în cazul afectării cervicale și lombare; tulburări motorii ale grupelor musculare cu inervația afectată.

În funcție de segmentul de coloană vertebrală interesat prin spondilartroză se pot identifica unele caractere particulare.

În **localizarea cervicală**, leziunile de discartroză se pot însoți și de afectarea articulațiilor uncovertebrale. Artroza discovertebrală afectează frecvent discurile C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, iar artroza interapofizară angajează mai des interliniile articulare C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> și C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>. La semnele clinice comune (dureri localizate sau dureri radiculare ale plexului brahial) se pot adăuga: cefalee occipitală, amețeli, vertij, tulburări vizuale (diplopie, scotome etc.) sau neurologice (nistagmus), explicate fie de compresia directă a arterelor vertebrale, fie de iritarea filetelor nervoase care înconjoară arterele vertebrale de către osteofite posterioare. Compromiterea irigației vertebro-bazilare este responsabilă de tulburările neurologice menționate (sindromul Barré-Lieou). Uneori, interesarea rădăcinilor cervicale inferioare se poate manifesta clinic prin precordialgii, impunând diferențierea stării clinice de suferință coronariană. Spondilartroza cervicală se poate complica, extrem de rar, cu sindromul de compresie medulară.

În **localizarea dorsală**, leziunile de discartroză se constituie frecvent secundar bolii Sheuermann sau epifizita vertebrală. Aceasta apare la adolescenți (14-18 ani), mai frecvent de sex masculin, fiind o suferință a zonei de creștere osteo-cartilaginoasă a platourilor vertebrale care prezintă mici necroze ce produc modificări de înălțime a corpurilor vertebrale sau hernii discale intraspongioase (noduli Schmorl). Boala se traduce clinic prin dorsalgii și cifoză dorsală, ca urmare a deformării mai multor corpi vertebrale. În evoluție, la marginea corpurilor vertebrale, pot apărea osteofite ca stigmat ale procesului degenerativ. Evoluția sa este limitată în timp, simptomele atenuându-se treptat.

Când osteofitele din boala artrozică se dezvoltă exagerat și se unesc între ele formând adevărate punți osoase groase, verticale, intervertebrale anterioare, situația este numită *hiperostoza scheletală idiopatică difuză, spondiloză hiperostoizantă sau sindromul Forestier și Rotes-Querrol*. Coloana toracală inferioară este zona afectată cu predilecție. La acești bolnavi se întâlnește cu mare frecvență diabetul zaharat chimic sau manifest, obezitatea sau guta.

Date experimentale și observații clinice ridică problema responsabilității excesului de retinol în geneza bolii. Elementele radiologice de diagnostic includ: prinderea a cel puțin patru spații intervertebrale; păstrarea integrității discului cu menținerea nemodificată a înălțimii spațiului intervertebral; absența osteosclerozei marginale a corpurilor vertebrale; lipsa eroziunilor și a sclerozei în articulația sacro-iliacă; existența facultativă a unui spațiu radio-transparent între corpul vertebrei și calcificarea ligamentară anterioară.

În unele cazuri, suferința se asociază cu osteofitoză exagerată și la alte articulații periferice.

În **localizarea lombară**, leziunile de discartroză se însoțesc de durere localizată și durere radiculară. În raport cu localizarea sindromului radicular, se pot identifica mai multe situații clinice:

– sindromul radicular *tip*  $S_1$  se manifestă prin: abolirea reflexului achilian; pareză de nerv sciatic popliteu extern; mers pe vârfuri imposibil; durere și paretezii pe fața posterioară a coapsei și gambei și fața plantară a piciorului;

– sindromul radicular *tip*  $L_5$  se manifestă prin: mers pe călcâie imposibil; durere și paretezii pe fața laterală a coapsei și gambei, precum și pe fața dorsală a piciorului;

– sindromul radicular *tip*  $L_4$  se manifestă prin abolirea reflexului rotulian și durere pe fața antero-internă a coapsei. Când există apofize spinoase mai mari și în condiții de hiperlordoză sau ca urmare a turtirii discurilor intervertebrale poate apărea un contact între cele două apofize ale unor vertebre vecine. Are loc o remodelare reciprocă a lor cu dezvoltarea unor neoarticulații interspinoase ce pot prin inflamație să devină dureroase. Această artroză interspinoasă apare cel mai frecvent în regiunea lombară, se produce mai ales la femei și se mai numește boala Baastруп.

În localizarea lombară a spondilartrozei nu se produce un sindrom de compresie medulară, deoarece măduva spinării se termină la nivelul vertebrei  $L_1$ . Hernierea mediană a nucleului pulpos al discului la nivelul coloanei lombare produce sindromul de „coadă de cal”.

Diagnosticul paraclinic al spondilartrozei, indiferent de localizare, se face pe baza examenului radiografic, rareori fiind necesară explorarea scintigrafică sau tomografică sau, mai ales, mielografia.

*Radiografia de față* evidențiază de obicei o asociație variată de semne: rectitudinea coloanei vertebrale; eventuale modificări de formă și dimensiuni ale corpurilor vertebrale și ale spațiilor intervertebrale; modificări ale densității osoase; existența unor condensări ale platourilor vertebrale; prezența de osteofite marginale.

Pe *radiografia de profil* se pot evidenția: modificările de formă și dimensiune a corpurilor vertebrale; cifoza și herniile intraspongioase; osteoartrozele interspinoase; osteofitele anterioare; eventuale deplasări ale corpurilor vertebrale (ante- sau retrolistezis).

*Radiografia oblică 3/4* evidențiază osteofitele dezvoltate postero-lateral în interiorul găurilor de conjugare.

**Mâna.** Între articulațiile mâinii, cel mai des interesate, sunt articulațiile interfalangiene distale unde osteofitele marginale realizează „nodulii Heberden”. Femeile sunt mai des afectate decât bărbații. Deformările articulare sunt frecvente și pot produce în planul orizontal deviere ulnară sau radială a ultimei falange. Reacția sinovială este în general redusă. Se pot produce câteodată reacții violente inflamatoare, cu edem și hiperemie, posibil ca urmare a unor stimulări microcristaline. Simultan, sau mai rar inițial, pot fi afectate în același mod articulațiile interfalangiene proximale, realizând „nodulii Bouchard”, mai frecvent localizate la index și medius. O altă localizare frecventă la mână este la prima articulație carpo-metacarpiană (rizartroza). Câteodată, alături de îngustarea spațiului articular și de dezvoltarea

de osteofite pot apărea și subluxații ale primului metacarpian în articulația pe care acesta o face cu osul trapez. O formă specială de boală este poliartrroza erozivă a mâinilor. În artroza mâinii secundară hemocromatozei, localizarea predilectă este la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene 2 și 3.

**Cotul.** Artroza cotului se dezvoltă foarte rar, uneori posttraumatic sau la muncitorii manuali care folosesc ciocane pneumatice. Progresia în timp a bolii poate duce la limitarea mișcărilor în această articulație.

**Umărul.** În articulația umărului nu apar decât rar procese artrozice, deoarece aici nu se dezvoltă presiuni asupra cartilajului articular.

**Piciorul.** Afectarea primei articulații metatarso-falangiene este foarte frecventă, proeminența medială a osteofitelor fiind caracteristică și denumită în mod curent „mont”.

**Genunchii** sunt frecvent afectați. Gonartroza apare cu preponderență la anumite grupe de persoane: bărbați tineri, după traumatisme de menisc sau chiar după meniscectomie și femei obeze, după menopauză. Toate cele trei articulații ale genunchiului pot fi afectate: femurotibială – compartimentul medial (cel mai frecvent), femurotibială – compartimentul lateral (cel mai rar) și femuropatelară. Gonartroza (artroza genunchiului) este însoțită deseori de o sinovită medie cu prezența posibilă de exsudat. În cazul unei imobilizări mai îndelungate, musculatura periarticulară se atrofiază cu rapiditate. Când modificările artrozice se produc inegal între zona medială și cea laterală a platoului tibial, articulația genunchiului se deformează și devine instabilă – *genu varum* și *genu valgum* – putând să apară subluxații. Uneori este afectată bursa patelo-femurală; în acest caz se impune cercetarea depunerii de cristale de pirofosfat de calciu dihidrat. Modificările degenerative ale cartilajului rotulei cunoscute sub denumirea de *condromalacia patellae*, interpretate în trecut ca o entitate distinctă, sunt socotite acum ca o expresie a bolii artrozice a genunchiului.

**Șoldul.** Coxartroza este cea mai frecventă la bărbați, spre deosebire de gonartroza care este mai frecventă la femei. Coxartroza este mai frecvent secundară unor leziuni anterioare ale șoldului (subluxație congenitală de șold, tuberculoza șoldului, fractura de col femural) și mai rar primitivă sau idiopatică.

Coxartroza se manifestă *clinic* prin durerea șoldului, fie localizată în articulația coxo-femurală, fie reflectată în regiuni vecine cum sunt creasta iliacă, fesă, genunchi. Ea poate apărea inițial la mers și mai ales la urcarea și coborârea scărilor și ulterior în repaus, însoțindu-se de reducerea mișcărilor pasive în articulație, cum sunt rotația și abducția. În formele invalidante de boală se asociază scurtarea membrului inferior, cu poziții statice vicioase și dificultăți la mers, cu modificări consecutive pe coloana lombară.

**Radiografia** de bazin evidențiază: elemente caracteristice de coxartroză: îngustarea interliniei articulare a articulației coxo-femorale; scleroză marginală subcondrală; osteofite; osteoporoză; deformări ale capului și cotilului femural.

## TRATAMENT

Tratamentul bolii artrozice are următoarele *obiective*: îndepărtarea durerii; creșterea mobilității în articulațiile afectate; împiedicarea progresiei bolii. Obiectivele tratamentului se realizează printr-un program complex terapeutic:

1. **Îndepărtarea cauzelor** care realizează supraîncărcarea articulară este o măsură esențială. Ea impune corectarea greutateii corporale (dietă hipocalorică etc.) mai ales dacă articulațiile afectate sunt cele ale coloanei lombare sau ale membrelor inferioare, precum și schimbarea locului de muncă al pacienților care practică meserii care solicită articulațiile în mod nefiziologic.

2. **Procedurile fizicale** includ folosirea căldurii sub formă de băi calde, împachetări cu parafină, diatermie, infraroșii, ultrasunete. Rareori căldura agravează durerea și atunci se pot recomanda aplicații de pungă cu gheață. Frecvent sunt necesare exerciții fizice izometrice care ameliorează mobilitatea articulară și previn atrofia prin inactivitate a musculaturii periarticulare.

3. **Terapia medicamentoasă cuprinde:**

A. *Terapia analgetică și antiinflamatorie*: ea ameliorează durerea și inflamația exsudativă sinovială. În acest scop se folosesc antiinflamatorii nesteroidiene *pe cale generală* (AINS). În artroză, cele mai utilizate sunt cele care au un efect antialgic mai puternic, cum sunt derivații acidului propionic (ibuprofenul, flurbiprofenul, naproxenul, profenidul). Dozele uzuale sunt: aspirina ( $500 \text{ mg} \times 4/\text{zi}$ ), indometacin ( $50 \text{ mg} \times 3/\text{zi}$ ), brufen ( $400 \text{ mg} \times 4/\text{zi}$ ). Tolerabilitatea digestivă, prezența unor suferințe simultane, costul medicamentului și experiența medicului în folosirea drogului determină selecția și recomandarea sa. Observațiile experimentale au arătat că unele antiinflamatoare nesteroidiene (aspirina, indometacin) când sunt administrate oral, în cure prelungite, au două efecte care trebuie reconsiderate;

- supresează biosinteza proteoglicanilor și accentuează modificările degenerative în cartilajul artrozic deși ele nu afectează cartilajul normal;
- inhibă sinteza prostaglandinelor, scad fluxul plasmatic renal, ceea ce conduce la retenție azotată la pacienți cu boli renale intrinseci, frecvente la pacienții vârstnici cu boală artrozică.

Preparate cortizonice (Diprophos) se pot administra *pe cale locală* în injecții periarticulare și intraarticulare în articulațiile artrozice cu sinovită. Administrările repetate pot da deteriorări ale cartilajului articular prin accentuarea condroresorbției și de aceea se recomandă spațierea dozelor, mai ales în cazul articulațiilor membrelor inferioare supuse permanent presiunii greutății corporale.

În unele forme de artroză (osteofite calcaneană, gonartroză invalidantă) este utilă röntgenterapie antiinflamatorie ( $50 \text{ R}/\text{ședință}$ , 4 ședințe).

B. *Terapia patogenică* supresează procesul patogenic al bolii, interferând cu etapele fiziopatologice ale dezvoltării cartilajului artrozic. Ea cuprinde:

- medicamente care intervin în metabolismul condrocitelor, ca de ex. glicozaminosulfatul (Dona), care stimulează sinteza acidului hialuronic și a proteoglicanilor;

– inhibitori ai enzimelor degradative, ca de ex. polisulfat de glicozaminoglicani (Arteparon). Acesta inhibă activitatea proteinazelor și crește sinteza acidului hialuronic;

– inhibitori ai cristalizării pirofosfatului și/sau hidroxiapatitei – difosfanați (etan-1-hidroxi-1, difosfanat, EHDF): inhibă cristalizarea sărurilor fosfocalcice responsabile de inducerea reacțiilor inflamatorii.

De menționat că în studiile experimentale, nu s-a găsit nici un medicament condroprotectiv care să influențeze istoria naturală a bolii artrozice la om.

**4. Terapia chirurgicală** (ortopedică) este rezervată pentru pacienți cu forme severe de boală și afectare funcțională importantă. La dispoziția ortopedului stau mai multe tipuri de intervenții: debridări, osteotomii, grefe de cartilaj, protezări totale. Proteza totală de șold și mai recent de genunchi au ameliorat spectaculos prognosticul acestei suferințe.

**Atitudini terapeutice specifice diverselor localizări.** În afara principiilor terapeutice generale menționate anterior, fiecare tip de afectare artrozică beneficiază de câteva soluții terapeutice suplimentare.

*Rizartroza* beneficiază de administrări locale de corticosteroizi, iar în cazurile avansate și invalidante se recomandă corectarea chirurgicală. Inflamația nodulilor Heberden poate fi atenuată prin fizioterapie locală cu proceduri calde.

*Gonartroza* beneficiază de administrări locale de corticosteroizi și exerciții fizice efectuate în apă. Osteotomia tibială sau femurală indicată cu scopul de a corecta malpoziția articulară este folosită în stadiile moderat avansate de boală.

*Coxartroza* este uneori invalidantă și poate duce la anchiloză, caz în care se indică artroplastia totală de șold.

*Nevralgia sciatică* se ameliorează după infiltrații locale paravertebrale, infiltrații epidurale sau rahianestezie, acupunctură. În cazurile severe cu deficiente neuro-motorii se impune intervenție chirurgicală (laminectomie, nucleoliză, discectomie).

**Prognostic.** Evoluția și prognosticul sunt imprevizibile în absența tratamentului. Tratamentul întârzie progresia bolii și protejează articulațiile contralaterale care de obicei sunt supuse unui efort suplimentar, mai ales în cazul localizărilor la membrele inferioare.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- ALTMAN R.D., MOSKOWITZ R. – „Intraarticular sodium hyaluronate in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee”, *J. Rheumatol.*, 1998, nov; 25 (11); 2 203-2 212.
- BLANCO F.J., GUITIAN R., VAZQUEZ-MARTUL E., de TORO F.J., GALDO F. – „Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. A possible pathway for osteoarthritis pathology”, *Arthritis Rheum.*, 1998, feb; 41 (2):284-289.



- BRITTEBERG M., LINDAHL A., NIELSSON A., OHLSSON C., ISAKSSON O., PETERSON -- Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation", *N.Engl.J.Med.*, 1994; 331:889-885.
- BULLOUGH P.G. -- „Pathology of osteoarthritis“ în „Rheumatology“ 2nd Ed. Klippel JH, Dieppe PA, Mosby, 1998, p. 8.81-8.87.
- DIEPPE P., LIM K. -- „Clinical features and diagnostic problems in osteoarthritis“ în „Rheumatology“ 2th Ed. Klippel JH, Dieppe PA, -- Mosby, 1998, p.8.3.1-8.3.16.
- IWASE T., HASEGAWA Y., ISHIGURO N., ITO T., IWASADA S. et al. -- Synovial in fluid cartilage metabolism marker concentrations in osteonecrosis of the femoral head compared with osteoarthritis of the hip“, *J. Rheumatol.*, 1998, Mar; 25(3); 527-53.
- MELCHIORRI C., MELICONI R., FRIZZIERO L. et al. -- Enhanced and coordinated in vivo expression of inflammatory cytokines and nitric oxid synthase by chondrocytes from patients with osteoarthritis“, *Arthritis Rheum*, 1998, Dec; 41(12):2 165-2 174.
- POPESCU E. -- „Boala artrozică“ în „Compendiu de Reumatologie“, Ed. III, Ed. Tehnică, București, 1997, p. 307-317.
- POPESCU E., PREDEIEANU D., IONESCU R. -- „Boala artrozică“ în „Medicină internă“, Gherasim L. (red.), Ed. Medicală, 1995, p. 622-630.
- TANAKA S., HAMANISHI C., KIKUCHI H., FUKUDA K. -- Factors related to degradation of articular cartilage in osteoarthritis: a review“, *Semin Arthritis Rheum*, 1998, Jun; 27(6): 392-399.
- UEBELHART D., THONAR E.J., DELMAS PD, CHANTRAINE A., VIGNON E. -- „Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study“, *Osteoarthritis Cartilage*, 1998, May; 6 Suppl A:39-46.



# OSTEOPOROZA

Prof. Dr. EUGEN D. POPESCU, Conf. Dr. RUXANDRA IONESCU,  
Conf. Dr. DENISA PREDEȚEANU

Definiție .....	797	Diagnostic .....	801
Structura, formarea și remodelarea osoasă .....	797	Tratament .....	804
Clasificarea osteoporozei .....	799	Bibliografie selectivă .....	808

**Definiție.** Osteoporoza este definită ca o diminuare a cantității de os pe unitatea de volum urmată de o creștere a riscului fracturilor după traumatisme minime.

## STRUCTURA, FORMAREA ȘI REMODELAREA OSOASĂ

Osul este un țesut compus dintr-o matrice organică formată în principal din collagen pe care se depun cristale fine de hidroxiapatită. Această structură este într-o permanentă remodelare indusă de cele două tipuri de celule cu funcții antagonice: osteoblaști și osteoclaști.

*Osteoblastul*, celula implicată în formarea osului, derivă dintr-o celulă progenitoare, numită proosteoblast. Fiecare osteoblast, după realizarea unui ciclu de sinteză matriceală, trece într-o stare inactivă numită osteocit.

*Matricea osoasă de collagen* este sintetizată de osteoblast, care mai sintetizează și secretă osteocalcina, o proteină ce fixează calciul precum și osteonectina, ce formează legătura între calciu și collagen. În afara acestor proteine sintetizate de osteoblast, în os se mai fixează proteine sanguine ca serumalbumina și o alfa-glicoproteină. În rețeaua de fibrile de collagen se localizează elementele minerale: calciul și fosforul. Pentru mineralizare este nevoie de concentrația optimă a acestor elemente în plasmă și în lichidul interstițial care scaldă osteoblaștii și osteoclaștii.

Fosfataza alcalină, enzima sintetizată de osteoblaști, catalizează hidroliza pirofosfatului permițând mineralizarea.

*Osteoclastul* induce resorbția osului formând cavități de eroziune. Resorbția osului este un proces complex: întâi are loc o resorbție a fazei minerale și apoi a matricei.

Osteoclastele sunt bogate în collagenaze, proteaze și fosfatază acidă.

Activitatea metabolică a țesutului osos se desfășoară în mod continuu și este un echilibru dinamic între activitatea de sinteză și cea litică.

În acest proces de permanentă remodelare, calciul, elementul mineral fundamental, are un turnover care variază cu vârsta de la 20%/an în copilărie, la 3-5%/an la adult. Între decadele 4 și 5 de viață începe o resorbție osoasă fiziologică, masa scheletică scăzând anual la ambele sexe cu 0,3-0,7% datorită reducerii activității osteoblaștilor.

**Reglarea activității biologice a osului.** Echilibrul funcțional dinamic între activitatea osteoblastică și cea osteoclastică este influențat de mai mulți factori între care cei mai importanți sunt:

- factori reglatori ai metabolismului fosfocalcic (hormonul paratiroidian, vitamina D, calcitonina);
- factori hormonal diverși (glucocorticoizi, androgeni, estrogeni, hormoni tiroidieni);
- factori de creștere celulară (somatomedina, factori de creștere de origine epidermală, fibroblastică sau derivați din trombocite, TGFβ);
- factori locali (prostaglandina E<sub>2</sub>, factori de activare a osteoclastului);
- factori imunologici (IL-1, IL-6, TNFα).
- ioni, (fosforul și calciul);
- exerciții fizice în condiții de gravitație.

*Exercițiul fizic* în condiții de gravitație este cel mai important factor exogen în menținerea echilibrului procesului de remodelare a osului. Persoanele sedentare, cât și cele cu imobilizări prelungite datorate altor suferințe, sunt puternic supuse riscului de osteoporoză. De asemenea reducerea marcată a gravității (zboruri cosmice) conduce la o pierdere rapidă a masei osoase.

*Hormonul paratiroidian*, a cărui producție este stimulată de hipocalcemie acționează asupra a trei organe țintă. În os stimulează resorbția osteoclastică, la nivelul rinichiului crește resorbția calciului și favorizează excreția de fosfor, iar la nivelul tubului digestiv prin intermediul vitaminei D stimulează absorbția intestinală de calciu și fosfor.

*Calcitonina*, secretată de celulele parafoliculare tiroidiene inhibă resorbția osteoclastică a osului.

*Acțiunile hormonale și vitaminice* sunt modalități de corectare a modificărilor calciului seric. Hipocalcemia este compensată printr-o mobilizare din depozite (os), prin creșterea absorbției digestive și prin amplificarea resorbției renale. Toate aceste procese sunt mediate de hormonul paratiroidian și de vitamina D.

*Hipercalcemia* stimulează secreția de calcitonină care are drept efect stoparea resorbției osoase.

Ceilalți factori menționați își fac simțită existența în diverse stări patologice sau au fost evidențiați experimental.

## CLASIFICAREA OSTEOPOROZEI

Osteoporoza poate fi determinată fie de creșterea resorbției de os, fie de scăderea ratei de formare a osului. În funcție de factorii etiologici, osteoporoza poate fi clasificată în osteoporoză primară și secundară (tabelul I).

TABELUL I

### Clasificarea osteoporozei

#### *Osteoporoza primară*

- osteoporoza tip I
- osteoporoza tip II

#### *Osteoporoza secundară*

- boli endocrine:
  - hipertiroidism
  - hiperparatiroidism
  - boala Cushing
  - diabet zaharat
  - hipogonadism
- deficiențe nutriționale:
  - scorbut
  - malnutriție severă
  - sindrom de malabsorbție
  - deficiență de calciu
- medicamente:
  - steroizi
  - heparină
  - anticonvulsivante
  - antiacide (cu aluminiu)
- abuzuri de:
  - alcool
  - cafea
  - tutun
- factori genetici: - *Osteogenezis imperfecta*
- alte boli:
  - insuficiență renală cronică
  - mielom multiplu
  - neoplasm diseminat
  - intoleranță la lactoză
- inactivitate fizică și imobilizare prelungită

**Osteoporoza primară** reprezintă osteoporoza de involuție. Rata pierderii osoase diferă în funcție de tipul de os (trabecular sau cortical). Pierderea de os cortical începe după 40 ani și este lineară, înregistrându-se o pierdere anuală de 0,5-1% la ambele sexe. Diminuarea de os trabecular începe între 30-35 ani și este lineară la bărbați și femei până la menopauză (1-4%/an). După menopauză se înregistrează o accelerare a pierderii osoase ajungând până la 10%/an.

*Osteoporoza tip I (osteoporoza postmenopauză)* interesează în special osul trabecular și predispune la fracturi și tasări vertebrale. Apare frecvent la femei după încetarea funcției gonadice. În acest tip de osteoporoză se produce o creștere a activității osteoclaștilor. Datorită activării osteoclaștilor, osteoporoza de menopauză se însoțește de valori crescute ale calciuriei.

În *osteoporoza tip II (osteoporoza senilă)* pierderea de os cortical și trabecular se face proporțional. În tipul II se produc mai frecvent fracturi de șold care apar cu frecvență egală la bărbați și femei. Acest tip de osteoporoză se produce prin scăderea activității osteoblaștilor și mai puțin prin creșterea numărului osteoclaștilor. Calcitonina înregistrează o scădere a nivelului său bazal odată cu înaintarea în vârstă, indiferent de sex. În ceea ce privește metabolismul vitaminei D, la bătrâni scade enzima responsabilă de conversia formei inactive (25 hidroxi vitamina D) în forma activă (1,25-dihidroxi-vitamina D). În osteoporoza vârstnicului a mai fost implicată limitarea eforturilor fizice cu repercursiuni pe masa osoasă și musculară.

**Osteoporoza secundară**, spre deosebire de osteoporoza primară a cărei etiologie este necunoscută, apare în contextul clinic al altor boli sau este indusă de diferite medicamente, deficiențe nutriționale sau abuzuri de alcool, cafea, tutun.

Unele *perturbări endocrine* sunt responsabile de producerea osteoporozei secundare. Astfel, în *tireotoxicoză* osteoporoza este urmarea unei activări a osteoclaștilor, cu predominanța resorbției față de procesul de sinteză. *Hiperparatiroidismul* (primar sau secundar) crește turnoverul osos și remodelarea, cu accentuarea netă a resorbției osoase prin creșterea numărului de osteoclaști. Drept urmare se produce o proliferare fibroasă a măduvei osoase (osteita fibroasă chistică). Hiperparatiroidismul secundar apare ca răspuns la o hipocalcemie prelungită, urmare a unei absorbții intestinale deficitare de calciu, care la rândul ei este o consecință a vârstei sau a lipsei de vitamina D. Excesul de hormoni glucocorticoizi este cunoscut ca element determinant al producerii osteoporozei în *sindromul Cushing* sau ca urmare a administrării terapeutice îndelungate a hormonilor pentru suferințe respiratorii, hematologice sau reumatologice. *Glucocorticoizii* inhibă sinteza de collagen și formarea de os nou de către osteoblaști, al căror număr scade. În plus, acești hormoni reduc absorbția intestinală de calciu și fosfor, prin acțiune directă pe intestin și indirectă prin deprimarea conversiei renale de 25 în 1,25 dihidroxivitamina D. De asemenea glucocorticoizii activează indirect osteoclaștii, inducând creșterea secreției de parathormon. În acest context de exces hormonal sunt afectate atât faza minerală cât și osteoidul.

*Deficiențele nutriționale de calciu, fosfor, proteine și/sau vitamine* pot fi cauză de osteoporoză. Sunt cunoscute stările fiziologice de sarcină și alăptare, situații în care necesarul de calciu se dublează și în care masa osoasă scade. *Alcoolismul* cronic poate induce osteoporoză datorită stării de denutriție și prin influențele pe care le are pe tubul digestiv (gastrita atrofică, interferența absorbției intestinale de calciu). În plus activitatea osteoblaștilor scade sub influența alcoolului.

*Medicamentele* implicate în producerea osteoporozei includ alături de glucocorticoizi, *heparina*, *anticonvulsivantele*, *antiacidele* (hidroxid de aluminiu), *metotrexatul*; acestea, folosite în cure prelungite, produc osteoporoză. *Heparina* este socotită a induce pierderea de os datorită influențelor negative pe

care medicamentul le are asupra metabolismului mucopolizaharidelor din collagen care devine impropriu fixării calciului. *Metotrexatul* induce osteoporoză datorită efectelor sale citotoxice și calciurice. *Hidroxidul de aluminiu* determină osteoporoză prin fixarea fosfatului în tubul digestiv. O altă cauză a osteoporozei este *imobilizarea prelungită și inactivitatea fizică*. Prin imobilizare, masa osoasă locală scade profund și rapid. O imobilizare completă de 6 luni produce o pierdere a unei treimi din masa osoasă preexistentă. Pe de altă parte, mișcarea prin ea însăși nu protejează de osteoporoză, decât atunci când sunt folosiți mușchii în acțiunea lor antigravitațională. Cosmonauții, în timpul expunerii la condiții agravitaționale, dezvoltă rapid osteoporoză în ciuda unor exerciții fizice foarte intense. În condiții de agravitație sau imobilizare prelungită, calciuria crește semnificativ. În ambele cazuri pierderea de os trabecular este mai mare ca cea de os cortical. Dintre bolile implicate în producerea osteoporozei secundare sunt de menționat: *insuficiența renală cronică, mielomul multiplu, neoplasmale diseminate*. În cazul insuficienței renale cronice, vicierea metabolismului vitaminei D are repercursiuni asupra troficității osului. Osteoporoza difuză sau localizată care apare în cazul mielomului multiplu este urmarea secreției de către celula mielomatoasă a unui factor de activare a osteoclaștilor. Același tip de factor este implicat și în cazul limfomului malign hodgekinian și al leucemiei limfatice cronice, în aceste cazuri originea lui fiind în celula limfatică.

În *osteogenesis imperfecta*, suferință determinată genetic, este afectată producerea de collagen normal, atât calitativ cât și cantitativ.

## DIAGNOSTIC

**Manifestări clinice.** Osteoporoza se dezvoltă insidios, ceea ce face ca uneori să fie diagnosticată tardiv, cu ocazia producerii unor fracturi vertebrale de radius sau femur.

**Durerea** este simptomul principal, putând să fie acută sau cronică. Deși osteoporoza este afecțiunea generalizată a scheletului, durerile apar predominant la nivelul coloanei dorsolombare. În stadiile precoce, însă, osteoporoza este nedureroasă. Când apare durerea, ea se datorează microfracturilor trabeculare apărute ca urmare a creșterii resorbției osoase cu creșterea fragilității osului. Fracturile vertebrale sunt urmarea numeroaselor microfracturi ale osului trabecular vertebral. Primele fracturi spontane vertebrale apar la nivelul coloanei dorsale și la joncțiunea dorsolombară. Durerea acută dorsolombară se ameliorează în poziție culcată și cu analgezice. La primele manifestări clinice, frecvent osteoporoza este ignorată. Durerea cronică apare mai târziu și este urmarea compresiei radiculare determinată de deformările osoase.

**Pierderea progresivă în înălțime** (aproximativ 10 cm după 20 ani de la instalarea menopauzei) este un semn clasic al osteoporozei. La 10-15 ani după menopauză coloana se curbează datorită microfracturilor vertebrale cu apariția *cifozei*.

*Fracturile oaselor membrelor* (col femural, pumn, extremitatea superioară a humerusului) spontane sau provocate de un traumatism minim, pot fi o altă manifestare a osteoporozei.

**Explorări paraclinice.** Testele de laborator ca: *hemograma, VSH, calciuria, calcemia, fosfataza alcalină, creatinina* pot orienta diagnosticul spre o cauză a osteoporozei secundare. În cazul osteoporozei postmenopauză calcemia și fosforul anorganic în sânge sunt normale. Fosfataza alcalină este de asemenea normală în cazurile necomplicate, deși poate crește ușor după fracturi. Hipercalciuria poate fi prezentă la 20% din osteoporozele postmenopauză.

*Radiografia osoasă* este examenul paraclinic cel mai comun în explorarea osteoporozei. El devine *pozitiv tardiv* când s-a pierdut mai mult de 30% din masa osoasă. Modificările evidente constau din *demineralizarea difuză* sau *insulară, scăderea numărului de travee osoase*. Corpii vertebrali devin hipertransparenți și apar tasările vertebrale frecvente și multiple. Tasările dorsale sunt predominant anterioare dând vertebrelor un aspect trapezoidal sau cuneiform. Se remarcă de asemenea prezența *cifozei dorsale*. La nivelul oaselor lungi se observă *subțierea corticalei*. Dezavantajul examenului radiologic constă în identificarea tardivă a osteoporozei și în imposibilitatea monitorizării bolii. Pentru aprecierea orientativă a progresiei bolii se utilizează indicii vertebrali. Astfel, indicele vertebral după Dambacher implică măsurarea diametrului vertical la cele două extremități și în mijlocul corpului vertebral. Dacă una din cele două măsurători este cu 15% mai mică decât valoarea unei măsurători anterioare se consideră că a apărut o nouă deformare vertebrală ca urmare a progresiei bolii.

De mare acuratețe sunt tehnicile moderne ca: *absorbțimetria fonică* (uni- sau bifonică și cu raze X) și *tomografia computerizată*. *Absorbțimetria unifonică* apreciază densitatea osoasă la extremitatea distală a radiusului, iar cea *bifonică* permite aprecierea densității osoase a vertebrelor. Dintre tehnicile de absorbțimetrie cea mai modernă este *absorbțimetria duală cu raze X (DEXA)* care permite aprecierea densității minerale osoase la nivelul coloanei vertebrale, a femurului și a scheletului integral. Aceasta este o tehnică apreciată a oferi rezultate foarte exacte, execuție rapidă cu cea mai bună reproductibilitate în timp și cu doze foarte mici de iradiere. Tomografia computerizată cantitativă măsoară densitatea osului trabecular. O metodă nouă este *analiza activării neutronice* care apreciază foarte exact masa osoasă totală sau regională. Ea se bazează pe iradierea neutronică prin care izotopul 48 al calciului este convertit în cel radioactiv (49  $\text{Ca}^{2+}$ ).

Pentru studii populaționale se folosesc în prezent explorări cu ultrasunete care apreciază trecerea unui fascicul de ultrasunete prin calcaneu și o compară cu elemente standard (tânăr de aceeași rară și sex sau individ normal de aceeași vârstă și rasă). Unitățile de deviație standard (DS) ale acestor indici a permis OMS-ului să aprecieze osteoporoza pe criterii cifrice:

1. Osteopenia semnifică o scădere a masei osoase cu 1-2,5 DS față de adultul tânăr; acest grup de pacienți trebuie să fie supus unei terapii de prevenție;



2. Osteoporoza este definită ca o stare cu o densitate osoasă sub 2,5 DS.

3. Osteoporoza stabilită este starea cu densitate osoasă de sub 2,5 DS la care se adaugă prezența fracturilor osteoporotice.

Grupurile 2 și 3 se supun unui tratament energetic.

*Biopsia osoasă* transiliacă după administrarea de tetraciclină este utilă pentru măsurarea formării de os apozitional. Se administrează două cure de trei zile de tetraciclină la interval de două săptămâni. La câteva zile după a doua cură se practică biopsia osoasă. Osul captează tetraciclină și o depune în arii de mineralizare active unde se evidențiază prin fluorescență. Se apreciază distanța dintre cele două repere reprezentate de depunerile de antibiotic.

În mod curent explorarea paraclinică a osteoporozei include:

- examenul radiografic al porțiunilor afectate;
- determinările serice ale calciului, fosforului și fosfatazei alcaline;
- măsurarea calciuriei, hidroxiprolinei urinare;
- aprecierea, când este posibil, a nivelului seric al parathormonului și al vitaminei D.

Recent s-a demonstrat că măsurarea osteocalcinei serice reprezintă un test sensibil al turnoverului osos.

**Localizări frecvente ale osteoporozei.** Deși este un proces difuz, cele mai frecvente localizări se întâlnesc la nivelul coloanei vertebrale, colului femural, extremității distale a radiusului.

*Osteoporoza vertebrală* începe cu subțierea corticalei care rămâne neîntre-rup-tă, iar ulterior scade numărul de travee. Avansarea procesului duce la deformări vertebrale variate. Cedarea marginilor duce la fracturi sau turtiri de corpi vertebrali. Cele mai frecvente localizări sunt la nivelul coloanei tora-cale inferioare și lombare. *Osteoporoza colului femural și a extremității dis-tale a oaselor antebrațului* explică incidența crescută a fracturilor la vârstnici la cele mai mici traumatisme ale regiunilor respective.

**Diagnostic diferențial.** În prezența durerilor osoase, cu sau fără frac-turi sau deformări vertebrale, este important de eliminat pierderile de masă osoasă din *mielomul multiplu* sau *metastazele osoase*. Anemia, VSH accele-rat, electroforeza anormală a proteinelor serice, proteinuria Bence-Jones ridică suspiciunea de mielom multiplu. Diagnosticul este confirmat prin examenul măduvei osoase care evidențiază plasmocitoză medulară.

Tasăările vertebrale la un bolnav vârstnic cu neoplasm ridică probleme de diagnostic între tasarea neoplazică și cea osteoporotică. Argumentele în favoarea tasării vertebrale neoplazice sunt inițial de ordin clinic, precum și intensitatea și accentuarea progresivă a durerii. În cazul metastazelor verte-brale examenul radiologic identifică dispariția unei părți din vertebra tasată (o margine sau un pedicul). Scintigrafia osoasă în caz de neoplazie arată o hiperfixare a radiotrasorului și în vertebrele netasate (metastaze invizibile radiologic) spre deosebire de osteoporoza, în care hiperfixarea trasorului poate fi prezentă doar în vertebrele tasate. Biopsia transiliacă poate evidenția în 50% din cazuri prezența celulelor neoplazice. Evidențierea și a altor metas-

taze (hepatică, pulmonară) sunt elemente în favoarea diagnosticului de metastază osoasă.

*Osteomalacia* poate mima osteoporoza sau poate coexista cu ea. Trebuie suspionată osteoporomalacia când un sindrom clinico-radiologic de osteoporoză are particularități biologice evocând hipovitaminoza D: hipocalcemie, hipocalciurie, hipofosfatemie, hiperfosfatazemie alcalină. Nivelul scăzut de 25-hidroxivitamina D sugerează posibilitatea osteomalaciei, deși diagnosticul precis necesită uneori biopsie osoasă.

Pentru diagnosticul *hiperparatiroidismului* sunt necesare determinările calcemiei, fosforului și parathormonului. Hiperparatiroidismul secundar poate fi prezent la unii pacienți vârstnici, cu tip II de osteoporoză, în insuficiența renală cronică, în condițiile unui aport inadecvat de calciu sau scăderea absorbției intestinale de calciu.

## TRATAMENT

**I. Măsurile generale.** Durerile acute determinate de fracturile corpurilor vertebrale impun spitalizarea cu repaus la pat, analgezice și evitarea constipației. La ameliorarea durerilor este permisă mobilizarea progresivă. Pentru evitarea deformărilor coloanei vertebrale este necesară, uneori, purtarea unui corset. Exercițiile fizice sunt utile pentru creșterea tonusului muscular și corectarea deformărilor de postură. Mersul de jos 2-2,5 km/zi și exercițiile fizice reprezintă și un mijloc profilactic important al osteoporozei.

**II. Tratament medicamentos.** După modul lor de acțiune, medicamentele anti-osteoporotice se clasifică în *agenți inhibitori ai resorbției osoase* și *agenți stimulatori ai formării osoase*. Indiferent de tipul lor eficiența acestor agenți se cuantifică prin acțiunea lor pe *densitatea minerală osoasă* și pe *rata fracturilor osteoporotice*.

A. *Agenții inhibitori ai resorbției osoase* sunt indicați în formele de boală cu turnover osos crescut, ei fiind astfel mai eficienți pe osul trabecular care este mai activ metabolic decât cel cortical. Agenții inhibitori ai resorbției osoase au ca rezultat general o creștere importantă a densității minerale osoase (8-20% pe an) cu un platou după 2-3 ani de tratament. Ei sunt reprezentați de:

*Calciu (Ca)* este un agent inhibitor al resorbției osoase deosebit de important, deoarece prezența lui în cantitate normală la nivelul țesutului osos-rezervorul principal de Ca al organismului, determină, alături de factori genetici, peak-ul de masă osoasă individual și secundar rata de pierdere a masei osoase în momentul intervenției factorilor inductori ai osteoporozei. Ca acționează favorabil atât pe osul cortical cât și pe osul trabecular și de aceea se indică în prevenția și tratamentul curativ atât al osteoporozei postmenopauză, cât și al osteoporozei senile. Necesarul de Ca al organismului este de 1000 mg/zi la bărbat și 1500 mg/zi la femeie, dozele zilnice de Ca netrebuind să depășească o calciurie mai mare de 300 mg/zi. Conținutul

în Ca elemental este diferit în funcție de sarea sub a cărei formă se află: carbonat de Ca (40%), fosfat de Ca (30%), lactat de Ca (15%), gluconat de Ca (10%). Tratamentul osteoporozei cu Ca se contraindică la pacienții aflați pe diverse regimuri terapeutice cu medicamente inhibitoare ale canalelor de Ca.

*Vitamina D* este un alt agent inhibitor al resorbției osoase utilizat în tratamentul osteoporozei, ea scăzând resorbția osoasă secundar creșterii absorbției intestinale de Ca. La nivel osos acțiunea vitaminei D este dependentă de doză: astfel, la doze fiziologice, vitamina D acționează pe osteoblast crescând sinteza matricei proteice, pe când la doze patologice vitamina D crește recrutarea locală a osteoclastelor prin diferențierea lor din preosteoclaste, manifestându-și astfel acțiune proresorbtivă. Vitamina D intervine de asemenea în mineralizarea normală a matricei proteice. Ca și Ca, cu care are acțiune sinergică, vitamina D intervine atât pe osul trabecular cât și pe osul cortical, ea fiind utilizată în tratamentul preventiv și curativ atât al osteoporozei postmenopauză cât și al osteoporozei senile. Necesarul de vitamină D al organismului este de 400-800 U.I./zi, fără să se depășească doza de 50 000 U.I./săptămână; dozele foarte mari sunt periculoase, atât prin hipercalcemia și hipercalciuria induse, cât și prin acțiunea proresorbtivă pe care o pot produce.

Studiile clinice cu Ca și vitamina D în osteoporoză au confirmat păstrarea densității masei osoase, atât pe osul trabecular, cât și pe osul cortical, dar nu au arătat o scădere a ratei fracturilor osteoporotice.

*Estrogenii* se utilizează în tratamentul preventiv și curativ al osteoporozei postmenopauză, fiind, în absența contraindicațiilor, prima alegere în această situație. Pe os, acțiunea *directă* a estrogenilor este diferită la nivelul osteoclastelor și osteoblastelor: – la nivelul osteoclastelor estrogenii inhibă recrutarea dependentă de PTH a preosteoclastelor și diferențierea lor în osteoclaste, manifestându-și astfel acțiune antiresorbtivă, pe când la nivelul osteoblastelor estrogenii cresc numărul lor, cresc producția de collagen osos, cresc mRNA pentru TGF- $\beta$  cunoscut ca stimulator al producției de os, manifestându-și astfel acțiunea secundară de stimulare a formării de os nou. În plus, printr-o acțiune *indirectă*, estrogenii cresc absorbția intestinală de Ca prin activarea 25 hidroxil vitaminei D la 1,25 dihidroxil vitamina D. Asocierea progesteronului la preparatele estrogenice pentru atenuarea unor efecte adverse (sângerare uterină, carcinom) are, din punct de vedere fiziopatologic, un efect sinergic de stimulare a formării de os nou, receptorii pentru progesteron fiind prezenți pe osteoblaste secundar stimulării cu estrogeni. Estrogenii au efect favorabil atât pe osul trabecular, cât și pe osul cortical.

Terapia de substituție hormonală are și un efect cardioprotectiv mediat în parte prin modificarea profilului lipoproteic care include atât scăderea colesterolului total și al LDL-colesterolului, cât și creșterea HDL-colesterolului. Unele studii indică o oarecare creștere a riscului cancerului de sân și cancerului uterin la pacientele tratate cu estrogeni; datorită datelor care

arată un risc crescut după 5 ani de terapie, sunt necesare examinarea de rutină prin mamografie și colposcopie.

În osteoporoza postmenopauză terapia de substituție hormonală cu preparate estrogen/progesteron se face cu estrogeni administrați transdermic sau administrați per os, fie în regimuri terapeutice zilnice (0,625 mg estrogen conjugat + 2,5 mg medroxiprogesteron), fie în regimuri terapeutice secvențiale timp de 12-13 zile/lună (0,625 mg estrogen conjugat + 5-10 mg medroxiprogesteron).

Studiile clinice cu preparate estrogen-progesteron în tratamentul curativ al osteoporozei postmenopauză arată creșterea densității minerale osoase atât pe osul cortical cât și pe osul trabecular și scăderea ratei fracturilor osteoporotice.

O mențiune specială merită tratamentul cu modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici cum este raloxifenul (Evista+). Acesta are efecte estrogenice pe os și la nivelul metabolismului lipidic și este lipsit de astfel de efecte la nivelul sânelui și țesutului uterin, fiind deci lipsit de reacțiile adverse ale terapiei de substituție hormonală. Raloxifenul este indicat în prevenția osteoporozei postmenopauză. Studiile clinice cu raloxifen au arătat o creștere a densității minerale osoase, dar la un nivel inferior celei produse cu preparate estrogen/progesteron, fără efect pe rata fracturilor osteoporotice.

*Calcitonina* este un hormon polipeptidic secretat de celulele parafoliculare C ale tiroidei cu multiple acțiuni importante: *acțiune antiresorbtivă* prin inhibiția osteoclastelor (interferență cu marginea în perie a osteoclastelor, inhibiția motilității citoplasmice a osteoclastelor, scăderea ratei formării osteoclastelor), *acțiune antialgică* (creșterea nivelului  $\beta$ -endorfinelor cerebrale, efect analgetic prin acțiune pe receptori specifici centrali și periferici) și *acțiune antiinflamatoare* (inhibiția producției de prostaglandine și tromboxan A<sub>2</sub>).

Calcitonina are efect numai pe osul trabecular, fără să aibă efect pe osul cortical; se utilizează în tratamentul curativ al osteoporozei postmenopauză ca primă alternativă în situația în care terapia de substituție hormonală este contraindicată sau nu este acceptată de către pacientă. Studiile clinice cu calcitonină în osteoporoză au arătat creșterea densității minerale osoase numai pe osul trabecular cu păstrarea ei pe osul cortical, fără să se confirme scăderea ratei fracturilor osteoporotice.

Tratamentul cu calcitonină se face fie injectabil s.c. sau i.m. în doză de 50-100 UI/zi de două sau trei ori pe săptămână, fie în administrare spray nazal în doze echivalente pe perioade lungi de timp până la 1 an.

*Metaboliții activi de vitamina D* ( $\alpha$ -calcidolul/25 hidroxi vitamina D, calcitriolul/1,25 dihidroxi vitamina D) ocupă un loc important în tratamentul osteoporozei. Acționând pe *intestin*, *glande paratiroide* și *țesut muscular* mecanismul de acțiune al metaboliților activi de vitamina D este multifactorial, el implicând următoarele secvențe patogenice: *scăderea resorbției osoase* (creșterea absorbției intestinale de Ca, diminuarea hiperparatiroidismului secundar, inhibiția citokinelor proresorbtive/IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ), *creșterea calității osului* (creșterea mineralizării osoase, scăderea perforării tra-

beculare, creșterea sintezei matricei osoase dependentă de factori de creștere a osului) și *scăderea riscului de cădere* (creșterea forței musculare, creșterea coordonării neuromusculare, scăderea incidenței tulburărilor de echilibru), având ca rezultat final, alături de o creștere moderată a densității minerale osoase și o importantă scădere a ratei fracturilor osteoporotice.

Efectul metaboliților activi de vitamina D se manifestă pe osul trabecular, acțiunea pe osul cortical fiind minoră. Totuși, ținând seama de faptul că vârstnicul are o absorbție deficitară a calciului (prin scăderea  $1\alpha$ -hidroxilazei renale) precum și sinteză tegumentară scăzută de vitamină D asociată cu reactivitate deficitară a receptorilor intestinali pentru vitamină D, metaboliții activi de vitamină D se indică preferențial în osteoporoza senilă. Ei au efecte favorabile și în osteoporoza postmenopauză datorită ameliorării unor factori multipli dependenți de scăderea estrogenilor și în osteoporoza indusă de glucocorticoizi, contracaraând unele acțiuni produse de glucocorticoizi.

Alfa-calcidolul se administrează în doză de 0,5 mg/zi timp de 6-9 luni.

*Bifosfonații* sunt un alt grup de agenți inhibitori ai resorbției osoase utilizați actualmente în tratamentul osteoporozei. Ei sunt derivați de acid bifosonic cu afinitate deosebită pentru țesutul osos; se fixează la nivelul situsurilor active ale remodelării osoase, dedesubtul osteoclastelor și inhibă astfel activitatea acestora de resorbție osoasă. Bifosfonații acționează numai pe osul trabecular, și au acțiune minoră pe osul cortical. Studiile clinice cu bifosfonați arată creșterea densității minerale osoase numai pe osul trabecular și scăderea ratei fracturilor vertebrale.

Dintre bifosfonați, alendronatul (Fosamax+) s-a impus în ultima vreme în tratamentul osteoporozei postmenopauză ca o altă alternativă a tratamentului de substituție hormonală. Se administrează în doză de 10 mg/zi, dimineața, ciclic (3 luni cu 3 luni pauză) pentru a evita defectul de mineralizare osoasă produs de tratamentul prelungit cu bifosfonați. Alendronatul se asociază cu supliment de calciu administrat de preferință seara.

B. *Agenți stimulatori ai formării osoase* sunt reprezentați de fluorura de sodiu și de steroizii anabolizanți. *Fluorura de sodiu* este singurul agent cunoscut a stimula activitatea osteoblastelor, crescând densitatea minerală osoasă în special pe osul trabecular, dar, din păcate, calitatea osului nou format este inferioară osului normal și de aceea ei sunt mai puțin folosiți actualmente în tratamentul osteoporozei. *Steroizii anabolizanți* cresc densitatea minerală osoasă atât pe osul cortical cât și pe osul trabecular, fără să influențeze rata fracturilor osteoporotice, ei utilizându-se mai ales în tratamentul osteoporozei de involuție.

C. *Alți agenți antiosteoporotici* sunt diureticele tiazidice și bicarbonatul de potasiu. Diureticele tiazidice, prin acțiunea lor de creștere a reabsorbției tubulare de calciu, se indică la pacienții cu osteoporoză care asociază o altă afecțiune ce necesită tratament diuretic sau la pacienții cu osteoporoză asociată cu hipercalemiurie și hiperparatiroidism secundar. Bicarbonatul de potasiu, prin crearea unui mediu alcalin, se opune degradării fazei minerale a osului, el indicându-se de preferință la pacienții osteoporotici care asociază boală ulceroasă.

**BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

- \*\*\* – Acr Task Force on Osteoporosis Guidelines – Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis – în „Arthritis & Rheumatism”, vol. 39, nr. 11, 1996, p. 1791-1801.
- BROWER A.C., FLEMMING D.J. – Arthritis in Black and White – 2-rd Ed., W.B. Saunders Company Ed., 1997.
- CANALIS E. – Regulation of bone remodeling – în „Primer on the Metabolic Bone Diseases and Mineral Metabolism” – 3rd Ed. – Favus (Ed), Lippincott Raven Ed., 1996, p. 29.
- DUMITRACHE C., GRIGORIE D., POIANĂ C. – Osteoporoza – aspecte metabolice și endocrine, Ed. Amaltea, 1995.
- LEBOFF M.S. – Metabolic bone disease – în „Textbook of Rheumatology” – 5-th Ed. Kelley et al., W.B. Saunders Company Ed. – 1997, p. 156.
- NOTELOVITZ M. – Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Management – Medscape Inc. Ed., 1997.
- OTT S.M. – Metabolic bone diseases – în „Primer on the Rheumatic Disease”, 10th Ed. – Schumacher et al. (Ed.) – Arthritis Foundation 1993, p. 290.
- POPESCU E., IONESCU R. – Compendiu de reumatologie – ediția a III-a actualizată și adăugită, Ed. Tehnică, 1997.
- ȘUȚEANU ȘT., MOISE A. – Probleme actuale în tratamentul osteoporozei – în „Actualități de medicină internă” – Șuțeanu Șt. (Ed.), Ed. Medicală, 1991, p. 358.

## BOALA PAGET A OSULUI

Prof. Dr. EUGEN D. POPESCU, Conf. Dr. DENISA PREDEȚEANU,  
Conf. Dr. RUXANDRA IONESCU

Definiție .....	809	Explorări paraclinice .....	813
Epidemiologie .....	809	Complicații .....	814
Etiologie .....	809	Tratament .....	815
Fiziopatologie .....	810	Bibliografie selectivă .....	817
Tablou clinic .....	811		

**Definiție.** Boala Paget a osului (*osteitis deformans*) este o boală cronică a scheletului caracterizată printr-o structură osoasă anormală, frecvent localizată și rar generalizată, prezentând resorbție osoasă excesivă urmată de formare exagerată de os nou, dezorganizat și slab funcțional.

**Epidemiologie.** Boala afectează frecvent populația de vârstă medie și avansată, incidența ei crescând cu vârsta; astfel, dacă incidența generală este 3-4%, ea devine 0,5% în populația sub 45 ani și 10% în populația peste 85 ani. Boala este frecventă în unele zone geografice (Anglia, Statele Unite, Australia) și rară în altele (China, Japonia, Scandinavia), în Europa Centrală fiind intermediară între cele două extreme. Există o predominanță a bărbaților (3 bărbați/2 femei) și o agregare familială a bolii, 16% dintre pacienți recunoscând o istorie familială.

## ETIOLOGIE

Etiologia bolii este considerată *multifactorială*, discutându-se multiple ipoteze etiologice: inflamatorie, ereditară, neoplazică, traumatică, vasculară, endocrină etc.

1. **Ipoteza inflamatorie** sugerează că boala este un proces inflamator cronic, nespecific, localizat, produs de o infecție cu un virus lent („*slow viral infection*”). Câteva argumente vin în sprijinul ipotezei inflamatorii:

– ultrastructura anormală a osteoclastelor: gigante, variate ca formă, cu incizuri ale membranei citoplasmatică, multinucleate cu nucleu degenerat și deformați, cu incluziuni nucleare tubulofilamentoase asemănătoare cu nucleocapsidele virale din celule nervoase infectate viral ale pacienților cu panencefalită sclerozantă subacută;

– titrurile semnificativ crescute ale anticorpilor antivirali (antirujeolic, antiparamixovirus, antipapovavirus);

– evoluția clinică progresivă după o perioadă lungă de latență (30 ani), cu afectare selectivă a unui singur țesut (țesutul osos);

– supresia procesului inflamator cronic prin antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și corticosteroizi.

2. **Ipoteza ereditară** este susținută de agregare familială și prevalență crescută în anumite grupări etnice, deși o distribuție specifică, semnificativ statistică a HLA nu a fost demonstrată. Se sugerează că predispoziția la boală este înăscută ca o genă autosomal-dominantă cu grade variabile de penetrație și expresie sau ca o genă legată de sex asociată cu defect înăscut în sinteza collagenului. Nu s-au semnalat însă diferențe semnificative în secvența de aminoacizi între osul normal și cel pagetoid.

3. **Ipoteza neoplazică** etichetează boala ca o leziune neoplazică cu rate variate de progresie, unele forme rămânând localizate și benigne în timp ce altele progresează rapid și devin sarcomatoase. Aspectul histologic al osteoclastelor din osul pagetoid și răspunsul pozitiv la Mitramicină – inhibitor al RNA-sintetazei – susțin ipoteza neoplazică. Se estimează că riscul de dezvoltare al sarcomului osos după 40 ani este de 30 ori mai mare la pacienții cu boala Paget a osului față de populația normală.

4. **Ipoteza traumatică** este susținută de frecvența crescută a localizărilor la anumite segmente osoase implicate în stresul mecanic sau posttraumatic; astfel sacrul, care suportă greutatea corpului este osul cel mai frecvent afectat, iar vertebrele lombare sunt de două ori mai frecvent afectate cu cele toracale și de trei ori mai frecvent afectate ca cele cervicale.

**Alte ipoteze** (vasculară, endocrină, imunologică) nu au argumente semnificative de susținere și sunt mai puțin importante în etiologia bolii.

## FIZIOPATOLOGIE

Boala Paget a osului se caracterizează inițial prin *resorbția excesivă a osului urmată de formarea exagerată de os nou, anormal structurat*, dezorganizat, rapid resorbit de osteoclastele hiperactive, având ca *rezultat final turnoverul osos crescut*, uneori de peste 20 ori normalul. Între cele 2 procese de liză și formare osoasă, deși cuplate, nu există un echilibru perfect, predominând formarea de os nou, considerat a fi un mecanism homeostatic compensator cu rol protectiv față de creșterea importantă a concentrației calciului extracelular rezultat prin resorbție osoasă.

În evoluția ei, boala Paget a osului prezintă 2 perioade: perioada activă și perioada inactivă.



I. **Perioada activă** a bolii se caracterizează prin creșterea activității osteoclastelor și osteoblastelor însoțită de creșterea turnoverului osos, afectând atât faza minerală cât și matricea proteică a osului. În perioada activă, se pot separa, din punct de vedere patologic, 3 faze:

1. *Faza osteolitică*, osteoporotică, distructivă sau caldă, caracterizată prin resorbție excesivă a osului (hiperactivitatea osteoclastelor) și prin leziune osteolitică pagetoidă intens vascularizată cu creșterea fluxului sanguin osos (hiperactivitate metabolică) și a fluxului sanguin cutanat (vasodilatație compensatorie), cu posibilitate de creștere a debitului cardiac.

În această fază cresc hidroxiprolina, hidroxilizina urinară, precum și alți markeri ai catabolismului collagenului osos; balanța calciului este pozitivă.

2. *Faza mixtă* se caracterizează prin resorbția excesivă a osului, prin hiperactivitatea osteoclastelor, strâns cuplată cu formare excesivă de os nou prin hiperactivitatea osteoblastelor, fără expresie pe balanța calciului.

3. *Faza osteoblastică*, sclerotică se caracterizează prin formare exagerată de os nou (hiperactivitatea osteoblastelor pe măsură ce activitatea osteoclastelor diminuează gradat) și prin leziune osteoblastică pagetoidă: os nou format, anormal structurat cu zone de os trabecular grosolan alternând cu zone de os lamelar, dând un aspect de „mozaic” neregulat caracteristic osului embrionar. Structura osoasă nou formată este intens avidă de calciu și resorbită de osteoclastele hiperactive.

Corespunzător fazei osteoblastice cresc fosfataza alcalină (FA) serică, osteocalcina și alți markeri ai anabolismului osos (dehidrogenaza izocitrică, imidopeptidaza și prolinimidopeptidaza), iar balanța calciului este negativă.

II. **Perioada inactivă** a bolii se caracterizează prin scăderea activității osteoclastelor și osteoblastelor însoțită de scăderea turnoverului osos.

## TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale pacienților cu boală Paget a osului sunt extrem de variate în funcție de extensia bolii, segmentul osos afectat și prezența complicațiilor. Se estimează că 80% dintre *pacienți sunt asimptomatici* în momentul diagnosticului care se stabilește de obicei întâmplător la un examen radiografic (radiografie de bazin) sau biochimic (fosfatază alcalină serică), în contextul unor investigații paraclinice de rutină. Când pacienții sunt simptomatici, *manifestările clinice* sunt adesea *determinate de complicațiile bolii*. Cele mai comune manifestări clinice sunt:

– *Fatigabilitatea, apatia*, explicate prin debitul cardiac crescut la repaus și inadecvat la efort, legat de necesarul excesiv al osului pagetoid.

Mai poate contribui anoxia cerebrală secundară redistribuirii debitului cardiac de către osul pagetoid și sindromului de furt pagetic, când sângele este șuntat de la creier în circulația carotidiană externă.

– *Durerea* este unul dintre cele mai comune simptome de prezentare, fiind profundă, sfredelitoare, accentuată nocturn și agravată de presiune locală.

De obicei nu există o corelație între intensitatea durerii și activitatea bolii. Durerea este localizată la nivelul segmentului afectat și se explică prin următoarele mecanisme:

- presiune intramedulară crescută datorită creșterii vascularizației osoase asociată cu tracțiunea periostului de către osul pagetoid (durere osoasă);
- distorsionarea fațetelor osoase cu posibilă artroză secundară și afectarea mecanicii articulare (durere articulară);
- stimularea terminațiilor somatice adiacente și compresia rădăcinilor nervoase în afectarea vertebrală (durere neurologică).

- *Deformarea osoasă* poate afecta multiple segmente osoase, mai frecvent implicate fiind oasele lungi, bazinul, vertebrele, craniul și mai rar implicate scapulele, coastele, claviculele și oasele faciale.

*Oasele lungi* interesate, mai ales cele ale membrelor inferioare, devin incurbate de-a lungul liniilor de forță sau al inserției mușchilor regionali, femurul încurbându-se lateral, iar tibia încurbându-se anterior. Temperatura locală este crescută prin creșterea fluxului sanguin osos și cutanat. Când este afectat bazinul, capetele femurale migrează medial și superior producând „protrusio acetabuli” cu deformare triunghiulară a bazinului și contractura în flexie a șoldurilor.

*Vertebrele afectate*, mai frecvent cele lombare decât cele toracale și cervicale sunt dureroase și modifică lordoza normală, dând aspect antropoid al corpului cu trunchiul scurt și extremitățile lungi. Craniul afectat se mărește și se îngroașă cu aspect triunghiular cu baza la calotă, cu boselare frontală și dilatație a venelor scalpului. În funcție de localizare, leziunea osoasă pagetoidă a craniului poate produce prin mecanisme variate *manifestări neurologice diferite* (tabelul I).

TABELUL I

#### Manifestări neurologice ale leziunii osoase pagetoide

<i>Mecanisme</i>	<i>Localizarea leziunii osoase pagetoide</i>	<i>Manifestări neurologice</i>
1. Compresie mecanică	1. Afectarea nervilor craniene (II, VIII, VII, V, I)	II – papileдем, atrofie, optică VIII – surditate
2. Scăderea rezistenței osului	2. Afectarea bazei craniului (platybazie)	Insuficiență vertebrobazilară Compresia creierului Hidrocefalie internă
3. Interferența cu vase sanguine		Compresia nervilor cranieni (IX, X, XI, XII) Parapareză Tetrapareză
4. Infiltrația structurilor de vecinătate	3. Afectarea măduvei spinării	

Scapulele, coastele și claviculele sunt mai rar interesate, deformarea segmentelor respective apărând tardiv în evoluția bolii. Deformarea facială este rară și afectează în special persoanele tinere. Rezultă din interesarea oaselor maxilarului și dă feței un aspect leonin. Poate să modifice vorbirea și să îngreuneze masticția.

## EXPLORĂRI PARACLINICE

**Examenul radiografic** are rolul cel mai important în diagnosticul bolii, precizând localizarea, extensia procesului patologic și momentul de evoluție a bolii. Oasele afectate într-o ordine descrescătoare a frecvenței sunt: pelvis, femur, calotă craniană, tibie, coloana lombară, coloana dorsală, clavicule și coaste. Oasele mici sunt mai rar interesate. Modificările radiologice sunt deosebite în raport cu fazele evolutive ale bolii.

Astfel, în faza *osteoporotică*, la oasele late cum este craniul se evidențiază zone de osteoliză difuz delimitate în zona frontală, parietală și occipitală (*osteoporosis circumscripta*), iar la oasele lungi zonele de osteoliză sunt prezente la o extremitate, progresând în „V” către cealaltă extremitate. În mod obișnuit, în boala Paget a osului, zonele de osteoliză devin zone de osteocondensare. Între cele două procese, de liză și de formare osoasă, deși cuplate, nu există un echilibru perfect, predominând formarea de os nou. În faza *osteoblastică*, la oasele late, cum este craniul, zonele de osteocondensare izolate și separate prin arii de liză pot conflua în suprafețe dense mai mari. Craniul mai poate prezenta îngroșarea tăbliei externe, cu arii neregulate de densitate crescută și platybazie cu invaginare bazilară. La oasele lungi se evidențiază zone de osteocondensare neregulată, dispuse mai frecvent în concavitatea oaselor incurbate, precum și cu cortex lărgit cu zone focale de densitate crescută și linii perpendiculare de radiotransparență (fracturi incomplete) dispuse mai frecvent în convexitatea oaselor incurbate.

Relativ frecvent, examenul radiografic semnalează *calcificări arteriale* de tip Mönckeberg cu depunerea calciului în media arteriolelor.

**Examenul scintigrafic** cu Tc difosfonat constituie o metodă mai exactă de diagnostic a bolii, mai ales în faza osteoblastică și de monitorizare a răspunsului la variate regimuri terapeutice.

**Examenele biochimice** utilizate în diagnosticul bolii au rol în confirmarea extensiei procesului patologic și a momentului de evoluție a bolii stabilit prin examenul radiografic.

*Hidroxirolina urinară* (N: 5-17 mg/24 ore) este crescută de aproximativ 6-8 ori normalul, reflectând hiperactivitatea osteoclastelor; valorile sale se corelează cu activitatea și extensia bolii. *Fosfataza alcalină* serică (N: 30-120 unități/l-37°C) este de asemenea semnificativ crescută, de aproximativ 10 ori normalul, reflectând hiperactivitatea osteoblastelor și extensia bolii. Izoenzimele fosfatazei alcaline (osoasă, hepatică, intestinală, placentară, neoplazică) pot fi diferențiate prin fracționare la căldură, izoenzima osoasă fiind termolabilă. Deși există fluctuații ale nivelului fosfatazei alcaline serice, valorile sale tind să se stabilizeze la o anumită valoare; scăderea acestor valori poate apărea după imobilizare prelungită, iar creșterea lor sugerează o transformare sarcomatoasă a leziunii osoase pagetoide.

*Calcemia, fosfatemia și calciuria* se găsesc, de obicei, în limite normale. Deși resorbția osoasă excesivă crește eliberarea de calciu și fosfat din faza minerală a osului, utilizarea acestor ioni pentru formarea osului nou și

controlul feed-back paratiroidian mențin concentrația lor în plasmă la valori normale. Când apare un dezechilibru între resorbția osoasă excesivă și formarea exagerată de os nou în favoarea primei, așa cum se întâlnește în imobilizare prelungită și fracturi, se constată hipercalciurie și foarte rar hipercalcemie.

Valorile PTH-ului sunt normale arătând o funcție paratiroidiană normală, deși asocierea bolii Paget a osului cu hiperparatiroidismul primar a fost raportată în câteva cazuri.

## COMPLICAȚII

Complicația bolii completează uneori tabloul clinic și poate fi prima manifestare a bolii Paget.

1. **Sindromul hiperkinetic.** În leziunea osoasă pagetoidă fluxul sanguin este crescut, fără a se confirma existența de fistule arterio-venoase. Ca urmare există o creștere a fluxului sanguin osos și a fluxului sanguin cutanat, determinând creșterea temperaturii locale. Când cantitatea de os afectat este 30% din masa scheletică sunt interesați parametri hemodinamici – debit cardiac crescut și sindrom hiperkinetic – iar în cazuri extreme se poate dezvolta insuficiență cardiacă cu debit crescut.

2. **Fracturile patologice** (10,2%) constituie o complicație frecventă a bolii Paget a osului, apărând la oasele implicate în faza osteolitică, după traumatisme minime sau spontan. Ele sunt mai frecvent localizate la nivelul oaselor lungi, pot fi incomplete (pseudofracturi transverse corticale) sau complete, de obicei se consolidează rapid cu formarea de calus, datorită vascularizației locale excesive. Fracturile de boală Paget au risc de dezvoltare a unui sarcom osos. Imobilizarea prelungită pe fracturi patologice cu boală Paget creează circumstanțe pentru dezechilibrarea balanței calcice cu hipercalciurie și rar hipercalcemie.

3. **Litiaza urinară.** Deși există, în mod obișnuit, o excreție normală a calciului în urină în boala Paget a osului, mulți pacienți prezintă litiază urinară. Hiperuricemia și guta se întâlnesc mai frecvent în forma extensivă a bolii Paget a osului, explicate prin turn-over crescut al acizilor nucleici și celulelor osoase.

4. **Degenerarea sarcomatoasă** a osului afectează 1% din pacienții cu boală Paget a osului, fiind de 40 ori mai frecventă pe osul pagetoid față de osul normal. Cu mici excepții, osteosarcomul secundar bolii Paget are aceeași distribuție cu osteosarcomul primitiv, femurul fiind cel mai frecvent afectat, iar vertebrele suferind rar degenerare sarcomatoasă. Osteosarcomul craniului și mai ales al bolții craniene este invariabil legat de boala Paget. Bărbații sunt mai frecvent afectați decât femeile, iar leziunile multicentrice sunt mai probabil să se malignizeze decât cele monocentrice.

Supoziția clinică de sarcom este generată de intensificarea durerilor osoase localizate cu tumefiere regională însoțite de creștere importantă a fosfatazei alcaline serice. Examinarea radiografică osoasă arată o zonă osteo-

litică extensivă, difuz delimitată, cu rată de creștere rapidă. Confirmarea diagnosticului se face prin biopsie osoasă. Prognosticul este fatal.

Leziunea osoasă pagetoidă poate da naștere și la tumori cu celule gigante, benigne, cu localizare predilectă la calotă și față.

De menționat că pe osul pagetoid se dezvoltă foarte rar metastaze, în ciuda vascularizației intense care îl caracterizează.

## TRATAMENT

În vederea alegerii unui tratament corect, diferențiat, este necesară stabilirea *localizării, extensiei și activității bolii* pentru fiecare pacient. Mulți pacienți prezintă o formă de boală localizată, fără simptome și nu necesită tratament. Indicațiile posibile de tratament includ: forma extensivă de boală cu manifestări neurologice; durerea persistentă a oaselor afectate de leziunea pagetoidă; deformarea rapid progresivă a extremităților cu afectarea posturii și mersului; insuficiența cardiacă cu debit crescut; hipercalciuria cu/fără calculi renali; hipercalcemia.

1. **Terapia specifică** a bolii Paget a osului, utilizată cu scopul de a supresa activitatea suferinței, se realizează cu *calcitonină, bifosfonați și medicamente citotoxice*.

*Calcitonina* reprezintă primul agent terapeutic eficient în boala Paget a osului. Ea este un hormon polipeptidic secretat de celule parafoliculare C ale tiroidei. Ca *mecanism de acțiune*, calcitonina este un puternic inhibitor al resorbției osoase, acționând direct pe osteoclaste prin intermediul unui receptor specific. Totodată, calcitonina are și o puternică acțiune antialgică, explicată prin interferență cu endorfinele cerebrale. Ca *posologie*, calcitonina sintetizată după modele animale (somon, porc) sau după model uman, se indică în injecții s.c inițial 100 UI/zi până când apare îmbunătățirea clinică și biochimică, iar ulterior doza este redusă la 50-100 UI/zi la două zile sau de trei ori pe săptămână pentru perioade lungi de timp până la 2 ani. Beneficiul terapeutic al calcitoninei se observă după 2-6 săptămâni de tratament când apare acțiunea sa antialgică (scăderea durerilor osoase, ameliorarea mobilității), acțiunea antiresorbtivă (scăderea markerilor turnoverului osos, scăderea ratei fracturilor) manifestându-se mai tardiv. *Efectele adverse* sunt minime și autolimitate: flash, greață, hipocalcemie tranzitorie. Administrarea calcitoninei sub formă de spray nazal în doze echivalente celor injectabile reprezintă o opțiune terapeutică la fel de eficientă, dar cu reacții adverse diminuate. De menționat este faptul că un fenomen de platou poate apărea în cursul tratamentului cu calcitonină heterologă la 25% dintre pacienți datorită anticorpilor neutralizanți, aceasta impunând înlocuirea ei cu varietatea de origine umană.

*Bifosfonații*, derivați de acid bifosfonic, sunt analogi chimici ai pirofosfatului dotați cu stabilitate și rezistență la degradarea enzimatică. **Mecanismul de acțiune** al bifosfonaților implică următoarele: fixarea cu afinitate deosebită

pe hidroxiapatita din os cu producerea unei faze minerale rezistente; efectul celular toxic direct pe osteoclaste cu scăderea activității lor; inhibiția diferențierii precursorilor osteoclastelor în osteoclaste mature. Astfel, bifosfonații sunt inhibitori selectivi ai procesului de resorbție osoasă. Contrar acțiunilor benefice, bifosfonații au și o activitate inhibitoare pe mineralizarea osoasă, aceasta explicând osteomalacia indusă de tratamentele prelungite cu bifosfonați. Generațiile succesive de bifosfonați (generația I, generația II) au vizat o creștere a eficienței lor (scăderea resorbției osoase) și o diminuare a efectelor secundare (scăderea mineralizării osoase).

Inițial în tratamentul bolii Paget a osului s-a folosit etan-1-hidroxi-1-difosfonat sau etidronatul (Didronel+), bifosfonat de generația I. El se administrează per os în doză de 5-10 mg/kg/zi pe o perioadă de 6 luni cu 6 luni pauză. Aproximativ două treimi dintre pacienții tratați cu etidronat au prezentat o reducere a simptomelor asociată cu scăderea markerilor biochimici ai turnoverului osos. Posologia ciclică este indicată pentru diminuarea defectelor de mineralizare osoasă pe care le poate produce medicamentul administrat în doze mari pe perioade lungi de timp.

Actualmente, în tratamentul bolii Paget a osului, cel mai utilizat bifosfonat este 3-amino-1-hidroxipropiliden-1,1-bifosfonat sau pamidronatul (Aredia+), bifosfonat de generația II. El se absoarbe digestiv sub 10%, se leagă în proporție mică de proteinele plasmatică (14%), dar se fixează cu afinitate mare la nivelul osului (50%). Semiviața biologică în os a pamidronatului este de aproximativ 300 zile. În boala Paget a osului pamidronatul se administrează în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 4 ore în doză de 30 mg/zi, trei zile succesiv sau 60 mg/săptămână până la o doză totală de 180-210 mg. Eficacitatea pamidronatului constă în reducerea simptomelor, reducerea markerilor turnoverului osos și chiar producerea unui os nou lamelar care înlocuiește osul pagetoid. Monitorizarea eficacității pamidronatului se face prin măsurarea rapoartelor calciu/creatinină și hidroxiprolină/creatinină în urină, scăderea acestor rapoarte fiind de așteptat în cursul tratamentului. Beneficiul cel mai mare al pamidronatului în boala Paget a osului este durata remisiunii care se poate prelungi până la 2 ani datorită semivieții osoase prelungite a medicamentului. Reacțiile adverse sunt minore (febră tranzitorie, limfocitopenie, hipocalcemie și hipofosfatemie) și numai în cazuri izolate s-au cîtat reacții adverse mai severe (trombocitopenie, uveită). În situația de recădere a bolii, se poate face o a doua cură de pamidronat, ea fiind la fel de eficientă ca și prima.

Clasa bifosfonaților este în continuă dezvoltare, alte preparate (alendronatul, clodronatul, tiludronatul, risedronatul) având nevoie de confirmare a eficienței lor.

Asocierea de calcitonină cu bifosfonați crește eficiența terapeutică și reduce efectele adverse ale fiecărui drog în parte.

*Medicamentele citotoxice* sunt inhibitoare ale RNA-sintetazei. Ele acționează în aceeași măsură pe osteoclaste și osteoblaste, scăzându-le activitatea și supresând turnoverul osos crescut atât prin scăderea resorbției osoase cât

și a formării de os nou, anormal structurat. Dintre medicamentele citotoxice, în boala Paget a osului se utilizează mitramicina, actinomicina și plamicamicina. Indicațiile lor sunt limitate în formele severe de boală, rezistente la tratamentul cu calcitonină și bifosfonați. Efectele toxice hepatice și renale, deși reversibile, le limitează mult indicațiile.

*Alți agenți terapeutici* sunt mai puțin eficace. Glucagonul stimulează producția endogenă de calcitonină.

**2. Terapia nespecifică** utilizează antiinflamatoare nesteroidiene în vederea diminuării simptomatologiei algice: aspirina (3-4 g/zi), indometacina (75-150 mg/zi). Corticosteroizii pot diminua turnoverul osos crescut caracteristic osului pagetoid, dar dozele necesare sunt mari (100 mg/zi), putând produce după perioade lungi de timp osteoporoză.

**3. Terapia ortopedică** are indicații limitate și selective în înlocuirea articulației șoldului, corectarea deformării oaselor și reducerea fracturilor.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BROWER A.C., FLEMMING D.J. – „Arthritis in Black and White” – 2nd Ed. W.B. Saunders Company Ed. 1997.
- DEUXCHAISNES C.N. – Paget’s disease of bone – în „Rheumatology” – Klippel, Dieppe (Ed.) – Mosby Ed. – 1994, p.39.1
- EYRE D.R. – Biochemical markers of bone turnover – în „Primer on the Metabolism of Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism” 3-rd Ed. – Favus (Ed), Lippincott-Raven Ed., 1996, p. 114.
- KRANE S.M. – Paget’s disease of bone – în „Primer on the Rheumatic Disease”- 10th Ed. – Schumacher, Klippel, Koopman (Ed.) Arthritis Foundation, 1993, p. 276.
- LEBOFF M.S. – Metabolic bone disease – în „Textbook of Rheumatology” – 5th Ed. – Kelly, Harris, Ruddy, Sledge (Ed) – W.B. Saunders Company Ed. – 1997, p. 1563.
- POPESCU E., IONESCU R. – Compendiu de reumatologie, ediția a III-a actualizată și adăugită, Ed. Tehnică, 1997.





## NEURALGIA SCIATICĂ

Prof. Dr. ȘT. ȘUȚEANU, Dr. **ANCA MOISE**,  
Dr. C. ROHAN

Definiție .....	819	Forme clinice .....	825
Epidemiologie .....	819	Diagnostic diferențial .....	826
Etiopatogenie .....	819	Tratament .....	826
Tablou clinic .....	822	Bibliografie selectivă .....	827
Explorări paraclinice .....	824		

**Definiție.** Nevralgia sciatică este o algie radiculară, care traduce suferința unei rădăcini a nervului sciatic și – mult mai rar – o atingere a trunchiului nervos propriu-zis. Ea rezultă, în majoritatea cazurilor, dintr-un conflict discoradicular, consecutiv unei hernii intrarahidiene la nivelul discului intervertebral L<sub>4</sub>L<sub>5</sub> sau L<sub>5</sub>S<sub>1</sub>.

**Epidemiologie.** Nevralgia sciatică este o afecțiune a cărei frecvență poate fi corelată cu vârsta. Astfel, ea începe în decada a II-a de viață și crește până în decada a V-a, după care descrește. Sciatica este rară înainte de decada a II-a de vârstă.

Nevralgia sciatică ocupă 4,2% din totalul consulturilor în Marea Britanie. Ea este mai frecventă la bărbați decât la femei, probabil și datorită muncilor grele pe care le efectuează aceștia.

În 1976 în SUA au fost cheltuiți peste 5 miliarde dolari pentru diagnostic și tratament, în timp ce scăderea productivității și plățile compensatorii au adăugat încă 14 miliarde dolari.

## ETIOPATOGENIE

Principalele cauze ale lombalgiei și nevralgiei sciatică sunt prezentate în tabelul I.

I. Cauza cea mai frecventă a nevralgiei sciatică este **alterarea degenerativă a discului intervertebral**, favorizată de eforturi fizice, traumatisme, obezitate, tulburări de statică.

TABELUL I

## Etiologia lombalgiei și nevralgici sciatic

*Mecanică și/sau traumatică*

1. musculatura și ligamentele paraspinale – sindromul miofascial; stresul sacroiliac
2. spondilogenică
  - artrozele articulațiilor zigo-apofizeale
  - leziunile degenerative ale discului intervertebral
  - insuficiența mecanică, congenitală sau dobândită, a ligamentelor și oaselor
    - spondilolisteza
    - stenoza spinală
    - fracturile

*Metabolică*

- corpi vertebrali, colaps parțial de torsiune, osteoporoză, osteomalacie, boala Paget, frecventă asocierea cu artroza
- diabet

*Tumori*

- tumori neurale, osteosarcom, tumori metastatice (sân, rinichi, tiroidă)
- mielom, limfom, leucemie

*Boli sistemice inflamatorii*

- spondilită anchilopoietică, sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy, artropatie psoriazică, artropatie enteropatică
- hiperostoza anchilozantă diseminată

*Infecții*

- piogenă, fungică, tuberculoza discului și corpului vertebral, herpes zoster, abcese paraspinale

*Dureri radiate, referate*

- vasculare: anevrism, scleroza aortei și ramurilor sale
- tumori și inflamații ale pleurei, plămânului
- boli viscerale: colecist, pancreas, stomac, intestin, rinichi, uretere, vezică urinară, prostată, uter
- tumori și/sau inflamații pelvine și/sau retroperitoneale

*Cauze neorganice*

- isterie
- psihoze
- nevroză

Într-o primă etapă, la nivelul nucleului pulpos se pierde aspectul gelatinos, scade concentrație de proteoglicani și capacitatea de a fixa apa, se reduce volumul nucleului pulpos. În aceste condiții, presiunea exercitată asupra discului intervertebral nu se mai repartizează uniform; cu timpul, nucleul pulpos devine mai fibros, chiar se atrofiază.

La nivelul inelului fibros se produce alterarea structurii fibrilare și hialinizarea amorfă, faptele acestea îl fac mai fragil; el se poate fisura, sau chiar rupe. Rupturile pot fi concentrice sau radiare (în „spite de roată”); pot fi fisuri multiple (sau numai una), cel mai frecvent localizate posterior sau postero-lateral.

La eforturi fizice deosebite, cu flexie importantă a coloanei vertebrale, cu sau fără ridicare de greutăți și eventual cu torsiune, aceste fisuri se

lărgesc și este deseori posibilă angajarea unui fragment de nucleu pulpos, care se face în 2 etape:

– *protruzia discală*, adică bombarea exterioară a discului intervertebral, până la nivelul fibrelor periferice ale inelului fibros, în contact cu ligamentul longitudinal posterior (structură bogat inervată senzitiv); durerea care apare este de tip lumbago acut, fără iradiere;

– *hernia discală* a nucleului pulpos în afara inelului fibros (în caz de ruptură completă a inelului fibros). Nucleul pulpos herniat determină iritația unei rădăcini a sciaticului și bolnavul, care avusese inițial lumbago acut, are de data aceasta o durere care iradiază de-a lungul sciaticului; se produce astfel nevralgia sciatică prin conflict discoradicular.

Hernia discală localizată la nivelul discului L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> determină nevralgia sciatică prin afectarea rădăcinii L<sub>5</sub> a nervului sciatic, pe când cea localizată la discul L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> – nevralgia sciatică prin afectarea rădăcinii S<sub>1</sub> a nervului sciatic. Afectarea rădăcinii L<sub>4</sub> determină nevralgia crurală.

**II. Alte suferințe ale coloanei vertebrale lombare sau procese extra-vertebrale cu aceeași localizare** determină de asemenea dureri lombare, cu posibilă iradiere pe traiectul nervului sciatic.

A. *Cauzele vertebrale* ale sciaticii sunt cele mai frecvente, după discații. Ele pot fi extrem de diverse:

1. *Tulburările de statică ale coloanei lombosacrate* pot fi la originea suprasolicitării discurilor intervertebrale și apariției lombalgiilor sau nevralgiei sciatică. Ele se întâlnesc în anomaliile tranzitionale lombosacrate (sacralizarea ultimei vertebre lombare, lombalizarea primei sacrate), în asimetria membrelor inferioare, scolioză, hiperlordoză lombară, spondiloză, spondilolistesis etc. Sindromul trafostatic, întâlnit la femei de peste 50 ani, supraponderale, produce o hiperlordoză lombară, care solicită articulațiile interapofizare și determină un contact al apofizelor spinoase.

2. *Afecțiunile inflamatorii ale coloanei vertebrale* pot debuta sau avea în evoluția lor o sciatică secundară. Astfel de situații se întâlnesc în spondilita ankilozantă, spondilita enteropatică, artrita psoriazică ca și în spondilodiscitele infecțioase (febră tifoidă, bruceloză, stafilococie, tuberculoză).

3. *Determinările vertebrale în tumori maligne* produc adesea lombalgii tenace, progresive, necalmate de repaus și de analgezice uzuale; nevralgia sciatică se constituie progresiv, este rezistentă la tratament și se însoțește de alterarea stării generale. Metastazele vertebrale au originea mai frecventă în cancerul de sân, prostată, rinichi, plămâni, tub digestiv etc. Mielomul și limfoamele maligne pot realiza sciatici simptomatice, adesea greu de identificat sub raport etiologic.

4. *Afecțiunile metabolice ale coloanei vertebrale lombare*, de tipul osteoporozei, osteomalaciei, bolii Paget, se pot manifesta de asemenea prin lombalgii tenace și nevralgie sciatică.

5. *Traumatismele regiunii lombare*, chiar minime, pot fi la originea unei nevralgii sciatică, apărute imediat sau la distanță de traumatism. Fracturile corpilor vertebrale sau ale apofizelor transverse, sau fracturile pe os patologic sunt leziunile comune posttraumatice.

B. Lombalgiiile pot avea *cauze extravertebrale*; acestea sunt de obicei dureri referate, iradiate de la organe abdomino-pelvine sau retroperitoneale, ca de ex., afecțiuni renale (litiază etc.), boli digestive (ulcer gastric și duodenal, neoplasm pancreatic, afecțiuni colonice) sau boli ginecologice.

**Factorii declanșatori** ai nevralgiei sciatică prin hernie de disc sunt de obicei condiții care suprasolicită coloana vertebrală lombară. Printre acestea mai importante sunt: a) efortul fizic, de ridicare a greutăților cu coloana flectată, cu sau fără torsiune; b) traumatismul; c) expunerea la frig (așa-numita sciatică *a frigore*); d) gesturi neînsemnate – simplă aplecare, strănut. Uneori, nu pot fi identificate nici un fel de condiții declanșatoare de sciatică.

### TABLOU CLINIC

**Debutul** nevralgiei sciatică poate să fie *brutal*, imediat după acțiunea unui factor declanșator sau *insidios*, durerea accentuându-se progresiv, inițial strict lombară și apoi iradiată la fesă și în membrul inferior.

**Tulburările funcționale.** Simptomul preponderent, uneori exclusiv, îl constituie durerea. *Durerea*, situată în regiunea lombară, iradiază în membrul inferior, având un traiect ce depinde de rădăcina afectată; astfel, în sciatica L<sub>5</sub>, durerea interesează porțiunea posterioară a fesei, fața posteroexternă a coapsei, fața externă a gambei, partea externă a gleznei, regiunea dorsală a piciorului, ajungând uneori până la haluce; în caz de sciatică S<sub>1</sub>, durerea cuprinde partea posterioară a coapsei și gambei, tendonul lui Ahile, călcâiul și regiunea plantară. Topografia durerii nu este totdeauna așa de completă, astfel încât nu se poate preciza rădăcina afectată numai pe baza descrierii durerii de către bolnav.

Bolnavul acuză deseori *parestezii* (amorteți, furnicături) în membrul inferior, având o topografie similară cu cea a durerii; rareori, pot fi prezente tulburări sfincteriene minore.

În sciatica prin conflict discoradicular (care este situația cea mai frecventă) durerea se calmează prin repaus, în special prin repausul la pat, astfel încât deseori bolnavul se poate odihni în timpul nopții. Durerea se apreciază a fi de tip mecanic; eforturile și mișcările din timpul zilei cresc intensitatea durerii. De asemenea, tusea și strănutul măresc intensitatea durerii, prin creșterea presiunii intradiscale și intrarahidiene.

**Semne obiective.** 1) La examenul bolnavului în picioare, se constată o *atitudine antalgică*, mai ales în cursul sciaticii prin hernia discului L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>, trunchiul fiind înclinat către partea opusă celei dureroase; frecvent se găsesc, de asemenea, ștergerea lordozei lombare, scolioză (consecutivă poziției antalgice amintite) și contractură unilaterală a musculaturii paravertebrale. *Mișcările coloanei lombare sunt extrem de dureroase*, mai ales flexia anterioară a trunchiului și înclinarea laterală către partea dureroasă.

*Mersul* obișnuit de regulă nu este afectat, dar se observă dificultăți în mersul pe vârfuri (semnul poantei, sugestiv pentru sciatica S<sub>1</sub>) sau în mersul pe călcâie (semnul talonului, din sciatica L<sub>5</sub>).

*Mobilitatea coloanei lombare* apreciată prin testul Schober și distanța degete-sol este mult redusă.

*Testul Schober* măsoară distanța dintre 2 puncte fixate pe apofizele spinoase lombare la 10 cm unul de altul în poziție verticală și după flexia anterioară a coloanei; distanța crește cu mai puțin de 5 cm în sciatică, prin limitarea flexiei coloanei.

*Distanța degete-sol* se realizează punând bolnavul să atingă pământul cu vârful degetelor (păstrând genunchii întinși). În cazul subiectului normal această distanță este zero, el putând să atingă solul; dacă este limitată flexia anterioară a coloanei vertebrale, distanța degete-sol crește, paralel cu gradul de afectare vertebrală.

2) *Examenul bolnavului în decubit dorsal* este extrem de util pentru obiectivarea afectării sciaticului. *Semnul Lasegue* se execută prin ridicarea membrului inferior, deasupra planului patului; prin această manevră se realizează o elongație a nervului sciatic care provoacă o durere vie în coapsă și gambă.

Manevra Lasegue este pozitivă când ridicarea membrului inferior față de planul patului se face la mai puțin de 90°; când unghiul este foarte mic, ea este intens pozitivă.

Manevra Lasegue controlaterală constă în provocarea durerii la ridicarea membrului inferior sănătos.

Manevra Bragard și testul *flepping* servesc aceluiași obiectiv.

Manevra Bragard înseamnă ridicarea membrului inferior, plus flexia dorsală a piciorului, până la apariția durerii.

*Testul flepping* se efectuează prin extensia gambei pe coapsă, bolnavul fiind așezat pe marginea patului, cu membrele inferioare atârănând; în caz de sciatică, această manevră provoacă o durere violentă și răsturnarea bolnavului către spate.

3. *Examenul bolnavului în decubit ventral* poate aduce unele informații suplimentare. La palparea apofizelor spinoase se găsește locul dureros și, la 2-3 cm paravertebral, zona dureroasă în dreptul discului afectat, cu redșteptarea durerii prin presiune (semnul soneriei).

4. *Examenul neurologic*. Studiul sensibilității evidențiază hipoestezie superficială, mai ales pe fața dorsală a piciorului și pe fața externă a gambei în sciatica L<sub>5</sub> și în regiunea plantară a piciorului, în sciatica S<sub>1</sub>. Forța musculară este de obicei scăzută; ea se asociază cu hipotrofie musculară în loja posterioară a gambei în sciatica S<sub>1</sub> și în loja anterioară în sciatica L<sub>5</sub>.

Reflexele osteotendinoase pot fi normale, sau diminuate; astfel, reflexul ahilian este diminuat sau abolit în nevralgia sciatică S<sub>1</sub> și nemodificat în nevralgia sciatică L<sub>5</sub>. Reflexul rotulian este afectat în nevralgia crurală.

În cadrul examenului bolnavului cu nevralgie sciatică trebuie efectuate tușeuri pelvine (vaginal, rectal), acestea putând depista tumori în micul bazin, responsabile de nevralgia sciatică.

## EXPLORĂRI PARACLINICE

Explorările paraclinice în sciatică sunt de o mare diversitate în raport cu tipul etiologic și lezional; sciatică discală, leziuni vertebrale metastatice, inflamatorii sau traumatiche, modificări de statică vertebrală etc. Întrucât sciatica discală este cea mai frecventă, *investigațiile paraclinice sunt centrale pe acest tip etiologic.*

**Hemograma și testele de inflamație** sunt în limite normale. *Lichidul cefalorahidian* obținut prin puncție lombară este de asemenea normal, dar proteinele pot fi ușor crescute în prolapsul discal cu bloc spinal.

**Examenul radiologic standard** al coloanei lombare, în incidență de față și profil, poate să nu arate modificări. De obicei se găsesc unul sau mai multe din următoarele semne radiologice: rectitudinea coloanei lombare, ștergerea lordozei fiziologice, scolioză antalgică, pensarea discului lezat (L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> sau L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub>).

Un studiu recent efectuat pe 300 cazuri de hernii de disc operate nu a confirmat modificările radiologice în 46% din cazurile de sciatică L<sub>5</sub>-L<sub>1</sub> și în 25% din cele de sciatică L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>.

**Mielografia** este o investigație preoperatorie necesară pentru a preciza sediul, tipul herniei, rădăcina nervoasă afectată și pentru a exclude o formațiune tumorală. Ea realizează un diagnostic concordant cu datele operatorii în 80-90% din cazuri; în herniile de disc laterale mielografia detectează numai 70-80% din cazuri. În aprox. 81% din cazurile de sciatică mielografia este normală.

Peste 2/3 din herniile de disc cu mielografie fals negativă sunt localizate în spațiul L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub>, pentru că sacul dural poate fi mai scurt sau alunecă cu 3-4 mm.

Mielografia tradițională se efectua cu acid iodophenilundelic (Pantopaque), care este o substanță liposolubilă. Complicațiile sale sunt relativ frecvente și constau în febră, cefalee, meningism, parestezii, arahnoidite acute și cronice, hematoame epidurale, embolii pulmonare. În prezent mielografia se efectuează cu substanțe hidrosolubile (meglumine și metrizamide). Acestea permit urmărirea rădăcinii nervului datorită solubilității în lichidul cefalorahidian și vâscozității lor scăzute. Ele sunt mai puțin iritante, se resorb ușor și dau reacții secundare limitate.

Metrizamida este cel mai utilizat agent de contrast cu o acuratețe diagnostică de 95% în identificarea herniilor discale, dar este considerat epileptogen. Ionexol este cel mai nou agent hidrosolubil utilizat, cu reacții adverse minime.

**Tomografia computerizată** tinde să se substituie mielografiei pentru diagnostic. Ea detectează herniile de disc în 95% din cazuri. TC are dezavantajul de a nu putea vizualiza leziunile intradurale.

**Rezonanța magnetică nucleară** are posibilitatea să evidențieze imagini multiplane, fără să utilizeze substanțe de contrast. Este metoda de elecție pentru urmărirea bolnavilor operați pe coloană vertebrală și este de primă alegere pentru diagnosticul precis al herniei de disc.

**Discografia** reprezintă o metodă de excepție pentru diagnosticul herniei discale. Metoda comportă injectarea unei substanțe radioopace hidrosolubile direct în discul afectat, sub control fluoroscopic. Se observă cu mare precizie dezorganizarea structurii discului și hernierea nucleului pulpos.

Pot fi folosite și *alte metode diagnostice*, pentru identificarea naturii și extensiei leziunilor vertebrale: scintigrafie osoasă, biopsie vertebrală (pentru diagnostic histopatologic sau bacteriologic), electromiogramă etc. Schema sau algoritmul de investigare paraclinică pentru fiecare bolnav poate fi astfel variată, în raport cu elementele clinice și datele etiologice prezumate ale sciaticii.

## FORME CLINICE

**Sciatica prin hernie discală** este cea mai frecventă formă clinică a nevralgiei sciatică.

Pentru originea discală pledează: antecedentele de traumatism al coloanei lombare, episoadele anterioare de lombalgii sau de sciatică, debutul brutal al durerii (declanșat uneori de efortul de ridicare a unei greutăți), unele caractere particulare ale durerii (unilaterală, monoradiculară, accentuată de tuse, calmată de decubit), o evidentă inflexiune laterală antalgică, semnul „soneriei”, efectul favorabil al repausului și al tratamentului medical uzual. Sciatica discală are unele forme clinice particulare: prelungite, hiperalgice, paralizante. Identificarea lor este obligatorie, având în vedere indicațiile speciale de tratament (chirurgical).

**Sciaticile nediscale** pot fi *sciatici radiculare medicale*; ele pot fi produse de tumori maligne primitive și mai ales secundare, mielom multiplu, boală Hodgkin, spondilodiscită infecțioasă, morbul Pott, tumori benigne (neurinom), spondilolisteză, canal lombar strâmt, spondilită anchilozantă. Sciaticile radiculare nediscale, numite și sciatici simptomatice, sunt adesea hiperalgice și se însoțesc de tulburări neurologice obiective, paralizii, tulburări de sensibilitate.

**Sciaticile tronculare**, prin agresiune asupra trunchiului nervos propriu-zis, sunt adesea subdiagnosticate. Ele pot fi de origine traumatică (injectare de medicamente pe traiectul sciaticului, plagă prin glonț, fractură de bazin sau de femur etc.) sau, mai frecvent, tumorală (tumori ale micului bazin).

**Sciaticile cordonale** sunt cele determinate de suferință medulară, prin atingerea căilor senzitive; pot fi suferințe ale cordoanelor posterioare (cu dureri fulgurante la membrul inferior homolateral), leziuni medulare sau ale tractului spinotalamic (simptomatologie controlaterală); diagnosticul de sciatică cordonală este ușurat de existența altor semne de atingere medulară.

**Sciaticile de alte etiologii** sau cu etiologie neprecizată sunt relativ rare. Nevralgia sciatică din diabet se remarcă prin severitate și rezistență terapeutică. La o mică proporție de bolnavi nu se poate preciza etiologia sciaticii, dar și în aceste cazuri nu se poate exclude originea sa discală.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Nevralgia sciatică trebuie diferențiată în primul rând de un sindrom dureros al șoldului sau de o arterită a membrului inferior; un examen clinic atent și examenul radiologic permit această diferențiere.

În al doilea rând, nevralgia sciatică trebuie diferențiată de alte nevralgii ale membrelor inferioare; nevralgia crurală, nevralgia parestezică, nevralgia obturatoare; anamneza și examenul obiectiv sunt concludente.

În al treilea rând, nevralgia sciatică trebuie diferențiată de pseudosciaticile nevroticilor și simulanților.

## TRATAMENT

Tratamentul nevralgiei sciatică și al lombosciatalgiilor se efectuează în raport cu severitatea simptomelor și cu natura și severitatea patologiei subiacente. Indicațiile pentru diferitele metode de tratament sunt în parte relative; cele mai multe sciatică se tratează medical și eventual prin fizioterapie. Tratamentul chirurgical este rezervat unor forme bine precizate de sciatică discale.

**Tratamentul medical** începe cu *repaus la pat* pe un plan dur (pat tare), într-o poziție convenabilă bolnavului, practic toată ziua. Durata relativei imobilizări este de 15-20 zile, dar ea poate fi scurtată sau prelungită în raport cu evoluția simptomelor. *Medicația analgezică sau antiinflamatoare non-steroidiană* ameliorează durerile și fenomenele congestive. În practică se folosesc aspirină 3-4 g/zi, indometacin 75-100 mg/zi, fenilbutazonă 600-800 mg/zi, ibuprofen 600-1 200 mg/zi sau mai recent, inhibitori specifici ai cyclooxygenazei-2 (celecoxib și rofecoxib), cu efecte secundare gastrice minime.

Adăugarea de *decontracturante* (clorzoxazonă 250 mg  $\times$  3-4 ori pe zi, tolperison (Mydocalm) 50 mg  $\times$  3-4 ori pe zi). Myolastan (tetrazepam), 50 mg seara la culcare, timp de 7 zile sau aplicarea de căldură în regiunea lombară, ușurează durerile și ajută pacientului de a efectua mișcări mai ample.

În unele forme de sciatică, se încearcă reducerea prolapsului discal, prin *tracțiuni și manipulări vertebrale*, care trebuie efectuate de specialiști experimentați. La un număr de pacienți manipulările vertebrale accelerează rata ameliorărilor.

*Corticoterapia sistemică*, cu prednison 30-40 mg/zi, timp de 10-14 zile, poate fi utilă în formele hiperalgice de sciatică.

Pentru lombosciatică severe sau care nu răspund în câteva zile la tratamentul standard, se efectuează *infiltrații* cu anestezice locale sau cu betamethason (Diprophos). Acestea pot fi paravertebrale – la 3 cm distanță de apofizele spinoase, epidurale – în hiatusul sacrococcigian sau în prima gaură sacrată, și mai ales peridurale. Rezultatele infiltrațiilor pot fi remarcabile.

În formele rezistente la tratament medical se poate recurge la *chimio-nucleoliză*; această tehnică presupune injectarea de chimiopapaină – direct în



discul prolabat identificat prin discografie; substanța injectată hidrolizează proteoglicanii și dizolvă o parte din nucleul pulpos.

**Tratamentul chirurgical**, rezervat în mod special sciaticilor discale, realizează extirparea nucleului pulpos, laminotomia sau laminectomia; prin această metodă se elimină materialul prolabat și se decomprimă rădăcina nervoasă interesată. Rezultatele pot fi excelente, la aproximativ 80% din bolnavi.

Tratamentul chirurgical este indicat în medie la 10% din nevralgiile sciatică, reprezentate de forme clinice deosebite, caracterizate prin lipsa de răspuns la tratamentul medical corect efectuat. *Indicațiile chirurgicale* se rezumă astfel la *sciatica hiperalgică*, rebelă la tratament medicamentos după 10-14 zile, *sciatica prelungită*, care durează mai mult de 3 luni sub tratament medicamentos, precum și la forma *intens recidivantă*. *Intervenția chirurgicală* trebuie efectuată urgent (în 24-48 ore) în *sciatica paralizantă* și în *sciatica însoțită de tulburări sfinceriene*.

**Fizioterapia și crenoterapia** sunt indicate ca tratamente de consolidare, după obținerea unor rezultate favorabile, prin metodele medicale sau chirurgicale. Rareori în formele prelungite de sciatică se pot recomanda röntgentherapie sau chiar cură balneară, în plin puseu dureros.

Pentru consolidarea rezultatelor tratamentului au importanță deosebită exercițiile de gimnastică, sub control medical, practicarea înotului, alergărilor, ciclismului și evitarea sporturilor cu mișcări bruște.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BORENSTEIN D.G. – Low back pain – În „Rheumatology”, Klippel J.H. et al (Eds), 1<sup>th</sup> Edition, Mosby, 1994.  
FRYMOYER J.W. – Back pain and sciatica, *New Engl. J. Med.*, 1988, 318, 291.  
JAYSON M.I.V. – Back pain, spondylosis and disc disorders, În „Copeman's Textbook of the Rheumatic Diseases” – Scott J.T. (Eds), 6<sup>th</sup> Edition, Churchill Livingstone, 1986.  
POPESCU D. EUGEN și colab. – Compendiu de Reumatologie, ed. 3-a, Editura Tehnică, București, 1997.



## REUMATISMUL ABARTICULAR

Prof. Dr. ȘT. ȘUȚEANU, Dr. **ANCA MOISE**, Dr. FULVIA ȘTEFĂNESCU,  
Dr. CLAUDIA CIOFU

Umărul dureros (periartrita scapulo-hu- merală) .....	829	Sindromul de tunel tarsian .....	836
Examenul fizic .....	831	Tenosinovita .....	836
Forme de periartrită scapulo-humerală .....	832	Entezita .....	837
Epicondilita .....	835	Fibromialgia (Fibroza) .....	837
Sindromul de canal carpian .....	835	Bibliografie selectivă .....	840

Sub denumirea de **reumatism abarticular** sunt reunite afecțiunile inflamatorii ale părților moi periarticulare (mușchi, tendoane, ligamente, burse) manifestate clinic prin durere și redoare la nivelul zonelor interesate. Simptomatologia poate fi locală, regională sau difuză, în funcție de localizare. Principalele forme de reumatism abarticular sunt: umărul dureros, epicondilita, tenosinovita, entezita, sindromul de canal carpian, sindromul de canal tarsian și fibromialgia.

### UMĂRUL DUREROS (periartrita scapulo-humerală)

La nivelul umărului există 2 articulații: prima este articulația gleno-humerală, cea mai mobilă articulație a organismului, alcătuită prin juxtapunerea suprafețelor articulare (cavitate glenoidă și capul humeral) reunite printr-o capsulă subțire, cilindrică și în interiorul căreia se găsește o membrană sinovială. Cea de a doua articulație a umărului are în structura sa un plan osteomuscular superficial (alcătuit din acromion și deltoid) și un plan musculotendinos, profund (alcătuit din tendoanele supraspinosului, subspinosului, micului rotund și subscapularului, la care se adaugă anterior tendonul bicepsului). Există de asemenea mai multe burse, dintre care cele mai importante sunt: bursa acromiodeltoidiană și bursa tendonului bicepsului. Oricare din structurile articulare sau periarticulare menționate, poate fi sediul unor procese patologice inflamatorii sau degenerative.

Cauzele durerii la umăr sunt multiple și, din rațiuni didactice, se împart în: 1. procese inflamatorii periarticulare, 2. anomalii glenohumerale, 3. anomalii regionale (tabelul I).

TABELUL I

**Principalele cauze ale durerii la umăr (după Kelly, 1997)**

<b>I. Anomalii periarticulare</b>	
1.	tendinita calotei rotatorilor (sindromul de impact)
2.	tendinita calcifiantă
3.	ruptura calotei rotatorilor
4.	tendinita bicipitală
5.	artrita acromioclaviculară
<b>II. Anomalii glenohumerale</b>	
1.	artritele
2.	artrozele
3.	osteonecroza
4.	artropatia calotei
5.	artrita septică
6.	ruptura marginii glenoide
7.	capsulita adezivă
<b>III. Anomalii regionale</b>	
1.	radiculopatia cervicală
2.	nevrita brahială
3.	sindroamele de compresie a nervilor
4.	distrofia simpatică reflexă
5.	artrita sternoclaviculară
6.	fibrozita
7.	cancerale
8.	diverse: colecistopatii, traumatism splenic, abces subfrenic, infarct miocardic etc.

Caracterul și localizarea durerii, debutul brusc sau insidios, precum și asocierea cu un traumatism conduc clinicianul la diagnosticul corect după o anamneză detaliată. Debutul insidios al durerii de la nivelul regiunii sub-acromiale, durere ce se accentuează la ridicarea umărului este caracteristic tendinitei calotei rotatorilor.

Prezența cracmentelor la ridicarea brațului asociată cu slăbiciune musculară este sugestivă pentru ruptura calotei rotatorilor.

Caracterul de arsură și iradierea caracteristică pe traiectul unor pachete nervoase indică existența unei neuropatii.

La baza suferințelor periarticulare se află leziunile celei de-a doua articulații a umărului. Acestea sunt leziuni degenerative ale tendoanelor, în special ale supraspinosului și bicepsului, caracterizate, prin necroză, care conduc la rupturi parțiale, rareori totale, precum și la calcifieri. Procesele de uzură frecvente la persoanele ce depășesc vârsta de 40 de ani, sunt în general latente clinic; în prezența anumitor factori (traumatisme, microtraumatisme, expuneri la frig) pot apare fenomene inflamatorii care declanșează simptomatologia clinică.

## EXAMENUL FIZIC

Examinarea atentă, implicit neurologică, vizând în special extremitățile afectate este esențială.

Evaluarea diferitelor grade de mișcare trebuie să includă flexia activă și pasivă a brațului, abducția brațului, rotația internă și externă precum și ridicarea umărului. Aceste mișcări se impun a fi efectuate din poziția neutră a brațului precum și cu brațul în abducție la 90°.

Examenul neurologic trebuie să includă testarea sensibilității membrului superior urmărindu-se cu precădere zona inervată de nervul axilar.

La stabilirea corectă a diagnosticului ajută numeroase examene paraclinice, a căror indicație trebuia făcută judicios.

1. *Radiografiile* anteroposterioare sau glenohumerale cu umărul în rotație internă sau externă fac parte din protocolul standard al explorării.

2. *Scintigrafia* cu tehnétiu 99 sau galiu ajută la diferențierea pacienților cu rupturi complete ale calotei rotatorilor de cei cu artropatii. Această diferențiere este importantă deoarece în cazul pacienților cu rupturi evoluția este favorabilă, în timp ce pacienții cu artropatii dezvoltă progresiv artrită, durere și impotență funcțională importantă. Prezența sinovitei și/sau a depozitelor de pirofosfat de calciu determină adesea artropatii. În acest caz scintigrama poate evidenția creșterea fluxului sanguin asociată cu sinovita cronică.

3. *Artrografiile* cu simplu contrast, cu dublu contrast și artrotomografia cu dublu contrast (artroDCT) sunt utile în diagnosticarea afecțiunilor de la nivelul articulațiilor umărului. Rupturile calotei rotatorilor pot fi demonstrate prin artrografie cu simplu sau dublu contrast. Pot fi observate extensia rupturii, calitatea țesuturilor musculare, oferindu-se astfel informațiile necesare în vederea efectuării intervenției chirurgicale. Prin artroDCT se poate observa ruptura cavității glenoide, cu sau fără subluxație glenohumerală.

4. *Tomografia computerizată* combinată cu artrografia cu contrast a devenit o metodă de diagnostic a rupturii cavității glenoide, a leziunilor condrale și de evidențiere a corpurilor străini intraarticulări.

5. *Ultrasonografia* permite examinarea calotei rotatorilor. Mușchii rotatori sunt vizualizați în două planuri: orizontal și transversal, cu brațul în diferite poziții, putându-se observa aponevroza distală a mușchilor și localizările rupturilor.

6. *Artroscopia* ajută la diagnosticarea și tratarea afecțiunilor de la nivel glenohumeral și/sau subacromial. Se pot diagnostica leziuni intraarticulare asociate umărului dureros (sinovita glenohumerală, corpi străini intraarticulări, cartilaj articular distrus).

7. *Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)* este utilă în diagnosticul rupturii totale sau parțiale a mușchilor rotatori, al tendinitei calotei rotatorilor, al sinovitei glenohumerale, identificând totodată leziunile prezente la nivelul cartilajului cavității glenoide. IRM face posibilă diagnosticarea precoce a leziunilor neoplazice și osteonecrozei umărului.

8. *Electromiograma* și viteza de conducere nervoasă sunt utile în diagnosticul diferențial al durerii de cauză neurogenă (afectarea plexului brahial, cervical sau a nervilor periferici) de durerea de alte cauze.

## FORME DE PERIARTRITĂ SCAPULO-HUMERALĂ

1. **Tendinita calotei rotatorilor (sindromul de impact).** Tendinita calotei rotatorilor se produce prin inflamația, degenerescența și uzura calotei rotatorilor, ca urmare a impactului asupra marginii anterioare și suprafeței inferioare a treimii anterioare a acromionului, ligamentului coraco-acromial și, ocazional, articulației acromioclaviculare.

*Modificările morfologice* evoluează în 3 stadii:

- stadiul I edem și hemoragie
- stadiul II fibroză și tendinită
- stadiul III: ruptura calotei rotatorilor, ruptura bicepsului și modificări osoase (pintenii osoși). Frecvent se constată ruptura tendonului mușchiului supraspinos și mai rar a mușchiului infraspinos și a capului lung al bicepsului.

Bursita subacromială însoțește tendinita calotei rotatorilor.

Simptomele apar de obicei după suprasolicitare, în special la persoanele care practică tenis, înot sau activități care necesită ridicarea repetată a brațului.

*Clinic*, se manifestă prin durere localizată (de-a lungul marginii anterioare a acromionului) sau difuză (în jurul marginii anterolaterale sau posterioare a acromionului, iradiată uneori la bursă), instalată brusc sau insidios. Durerea severă apare atunci când pacientul face abducția activă a brațului, mișcările cuprinse pe un arc de cerc între 60-120° fiind cele mai dureroase. La durere, exacerbată de mișcare, se asociază contractura musculară și limitarea mobilității articulare.

Sensibilitatea la palpare este prezentă pe fața laterală a capului humeral sub acromion.

*Examenul radiologic* efectuat în stadiile I și II nu relevă modificări. În stadiul III, radiologic se constată opacități lineare în tendonul supraspinos, infraspinos sau subscapular și uneori calcificare difuză în bursa subacromială.

Inflamația acută durează de obicei o săptămână, dar tendinita subacută a calotei rotatorilor poate persista timp de luni sau ani.

*Tratamentul* variază în funcție de durata și intensitatea durerii, precum și de stadiile bolii.

În stadiul I se recomandă repaus fizic (dar nu imobilizarea umărului), aplicații locale, fie de căldură umedă, fie de gheață și administrarea de anti-inflamatoare nesteroidiene.

În stadiul II se recomandă repaus fizic și injecții locale cu corticosteroizi.

Cazurile refractare la tratamentul medicamentos pot beneficia de tratament chirurgical (rezecția ligamentului coracoacromial, bursectomia bursei subacromiale).

În stadiul III tratamentul depinde de intervalul de timp de la instalarea simptomelor și de prezența sau absența rupturii calotei rotatorilor. Tratamentul chirurgical de elecție este acromioplastia anterioară și se adresează pacienților ale căror simptome nu cedează la tratamentul conservator instituit de cel puțin 1 an.

Tratamentul chirurgical va fi precedat de un program integrat de terapie fizică și ocupațională.

**2. Tendinita calcifiantă.** Tendinita calcifiantă apare după vârsta de 30 ani, mai frecvent la femei, este localizată predilect la umărul drept, dar poate apărea și bilateral.

Caracteristica acestei anomalii este depunerea de săruri de calciu, în special de hidroxiapatită, la nivelul tendonului supraspinosului, unde se produc leziunile degenerative inițiale. Aceste leziuni sunt cauzate de compresia tendonului supraspinosului pe porțiunea anterioară a acromionului și de particularitățile circulației sanguine locale (se produce o reducere a fluxului sanguin atunci când brațul este în abducție).

*Clinic*, tendinita calcifiantă se caracterizează prin dureri, mai intense decât în cazul tendinitei calotei rotatorilor, reacția inflamatorie fiind asemănătoare celei din gută.

*Tratamentul* constă în infiltrații locale cu corticoizi, administrare de antiinflamatoare nesteroidiene.

Dacă metodele conservatoare nu dau rezultat, se poate recurge la excizia depozitelor de calciu și la decompresia tendonului.

**3. Ruptura calotei rotatorilor.** Ruptura spontană a calotei rotatorilor se poate produce și la bolnavii cu poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, osteodistrofie renală sau după corticoterapie.

Factorul declanșator îl constituie, la majoritatea pacienților, un traumatism, de exemplu căderea cu brațul întins în afară sau deplasarea unui obiect greu.

*Clinic*, se manifestă prin durere, limitarea abducției și rotației externe a brațului, asociate cu crepitații locale. În rupturile vechi, se poate asocia atrofia mușchilor supraspinos și infraspinos.

*Examenul radiologic* are valoare în stadiile tardive, când se observă îngustarea spațiului acromiohumeral, subluxația proximală a capului humeral și eroziuni pe suprafața inferioară a acromionului. Ultrasonografia și IRM sunt utile în stadiile inițiale ale rupturii calotei rotatorilor; artrografia poate diferenția rupturile totale de cele parțiale.

*Tratamentul* este în 90% din cazuri conservator, constând în repaus, analgetice antiinflamatoare și fizioterapie. Este important să se restabilească funcționalitatea umărului cât mai repede posibil pentru a preveni apariția capsulei adezive.

Infiltrația cu corticoizi în bursa subacromială determină o marcată ameliorare a simptomelor.

În cazurile în care nu se obține răspuns la tratamentul conservator, se ia în discuție tratamentul chirurgical (acromioplastie anterioară cu reconstrucția calotei rotatorilor).

**4. Tendinita bicipitală.** Capătul lung al bicepsului este o structură intracapsulară și extrasinovială. El trece prin șanțul bicipital și pe deasupra capului humeral și se inseră pe marginea superioară a glenoidului, având rolul unui ligament accesoriu, care permite deplasarea în sus și în afară a capului humeral.

Tendinita bicipitală se produce datorită frecării capului lung al bicepsului la trecerea prin șanțul intertubercular, rezultatul fiind inflamația tendonului.

*Clinic*, se manifestă prin durere în regiunea anterioară a umărului, care poate iradia de-a lungul brațului până la antebraț și prin limitarea abducției sau a rotației externe. Șanțul bicipital este foarte dureros la palpare. Durerea poate fi provocată în șanțul bicipital, când examinatorul se opune supinației antebrațului pronat cu cotul la 90° (semnul Yergason).

*Examenul radiologic* al umărului nu detectează modificări, dar în anumite incidente se pot evidenția neregularități și osteofite la nivelul tuberozităților.

*Tratamentul* este conservator și constă în repaus, administrare de analgetice, antiinflamatoare nesteroidiene și injecții locale cu corticosteroizi.

Ruptura acută a tendonului se poate produce în eforturile fizice intense și este cel mai adesea dureroasă. La pacienții tineri se impune intervenția chirurgicală reparatorie. Ruptura tendonului la vârstnici poate fi nedureroasă și se recunoaște prin prezența tumefacției persistente a bicepsului (mușchiul „Popeye”) produsă de retraction capului lung. În aceste situații nu este necesară intervenția chirurgicală.

**5. Capsulita adezivă** (umărul înghețat). Este entitatea caracterizată prin durere și redoare, cu limitarea amplitudinii mișcărilor, survenite în absența oricăror anomalii anterioare. Afecțiunea poate fi urmarea unor traumatisme sau a altor suferințe (infarct miocardic, tuberculoză pulmonară, tumori pulmonare apicale, diabet zaharat, sindroame ale coloanei cervicale). S-a semnalat asocierea umărului înghețat cu HLA B27. De asemenea, capsulita adezivă poate fi urmarea tendinitei calcifiante a calotei rotatorilor sau entezitei glenohumerale.

Imobilizarea prelungită a umărului contribuie la apariția capsulitei adezive. Distrofia simpatică reflexă este considerată a fi un factor patogenetic. Capsula umărului este îngroșată printr-un infiltrat inflamator cronic și fibroză.

Boala, mai frecventă la femei după decada a 5-a de vârstă, evoluează clinic în 3 faze: 1. durere și redoare, instalate insidios și care cresc progresiv în intensitate (durata de 2-9 luni); 2. Durere mai puțin severă, dar redoare marcată – umăr înghețat propriu-zis (evoluție 4-12 luni); 3. Ameliorarea durerii și revenirea gradată a mișcărilor (între 5-26 luni). În general, majoritatea bolnavilor sunt semnificativ ameliorați după 12 luni de la debut.



Durerea spontană este importantă și poate perturba somnul. Umărul este dureros la palpare, iar mișcările active și pasive sunt limitate.

*Examenul radiologic* arată osteopenie localizată a umărului. Artrografia evidențiază scăderea marcată a volumului substanței de contrast și contractarea capsulei articulare, cu dispariția pungii axilare, a tecii tendonului bicepsului și a bursei subcapsulare. Metoda este utilă pentru diferențierea capsulei adezive de alte suferințe dureroase ale umărului.

Mobilizarea precoce a umărului în orice suferință dureroasă sau boală cronică previne instalarea capsulitei adezive.

*Mijloacele terapeutice* sunt medicația analgetică antiinflamatoare, infiltrațiile cu corticoizi, fizio- și kinetoterapia.

În cazurile rebele la tratamente convenționale se pot face manipulări ale umărului, sub anestezie generală. Odată boala instalată, tratamentul are un efect slab asupra evoluției naturale a bolii.

## EPICONDILITA

Epicondilita este o inflamație tendinoasă sau periostală la nivelul inserției mușchilor epicondilieneni.

Ea apare ca urmare a unor traumatisme, mai ales a unor microtraumatisme sau a surmenajului articular la nivelul cotului. Cea mai bine cunoscută este epicondilita ce apare la jucătorii de tenis (așa-zisul „tennis elbow”). Uneori epicondilita este asociată unei cervicartroze.

**Clinic**, se manifestă prin durere pe partea externă a cotului, iradiată pe fața externă a antebrăului, durerea se intensifică prin mișcările de extensie și de supinație ale antebrăului; de regulă, mobilitatea cotului nu este afectată.

La examenul obiectiv, presiunea pe epicondil determină o durere puternică.

**Examenul radiologic**, evidențiază uneori o calcifiere intratendinoasă sau un osteofit.

**Tratamentul** epicondilitelor constă în repaus al cotului și infiltrații locale cu xilina și corticoizi. Uneori este necesar un tratament oral cu antiinflamatoare nesteroidiene.

## SINDROMUL DE CANAL CARPIAN

Apare ca rezultat al compresiei nervului median la nivelul canalului carpian și se traduce clinic prin parestezii și dureri la primele 3 degete de la mână, accentuate noaptea. Cauzele sunt numeroase. Tenosinovita tendoanelor flexorilor degetelor, edemele premenstruale sau cele din timpul sarcinii pot da compresia nervului median. Alte cauze sunt: traumatismele, poliartrita reumatoidă, amiloidoza, acromegalia, mixedemul, diabetul, boala Raynaud. Simptomatologia este exacerbată de activități care necesită flexia repetată, pronația și supinația pumnului (croitori, conducători de vehicule, operatori de computere, casieri).

La **examenul clinic** se constată tulburări de sensibilitate în teritoriul nervului median, atrofia mușchilor tenari, manifestată prin deficit de abducție, opoziție și flexie a policelui și tumefacție dureroasă pe fața volară a pumnului. La examenul fizic paresteziile și durerea la nivelul degetelor pot fi reproduse prin percuția feței volare a pumnului (semnul Tinel) sau prin flexia completă a mâinii pe antebraț timp de un minut. Studiul conducerii nervoase a nervului median arată creșterea latenței de-a lungul pumnului, confirmând diagnosticul.

**Tratamentul** pacientului, care prezintă simptome senzitive sau anomalii minore de conducere nervoasă, constă în purtarea unei atele la nivelul pumnului, mai ales noaptea. Frecvent sunt necesare administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene și injecții locale cu corticoizi. Dacă simptomele persistă și sunt prezente modificări motorii se indică decompresia chirurgicală a canalului carpian cu eliberarea ligamentului transvers carpian.

## SINDROMUL DE TUNEL TARSIAN

Este o neuropatie de compresie a nervului tibial posterior la nivelul maleolei mediale (gleznei).

Cauza cea mai frecventă este un traumatism al regiunii, dar sindromul se poate întâlni în poliartrita reumatoidă și alte afecțiuni articulare.

Se manifestă prin durere și parestezii plantare și în degete, reproduse de presiunea la nivelul maleolei mediale și prin durere la poziția în valg a călcâiului. Simptomatologia apare predominant în timpul nopții și după ortostatism, putând fi ameliorată prin mișcări ale piciorului sau ale gleznei. La examenul fizic se poate evidenția lipsa de sensibilitate la nivelul feței plantare a piciorului. Simptomele pot fi reproduse prin percuția la nivelul retinaculului flexorilor (semnul Tinel) sau prin aplicarea unei presiuni ferme în această zonă. Diagnosticul este confirmat prin studiul conducerii nervoase care arată prelungirea latenței la nivelul tunelului tarsian.

**Tratamentul** constă în administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene și injecții locale cu steroizi. Uneori se recomandă decompresia chirurgicală a zonei.

## TENOSINOVITA

Tenosinovita este inflamația tecilor sinoviale care acoperă tendoanele mușchilor. Ea poate avea numeroase cauze, între care traumatismele, poliartrita reumatoidă, guta, artrita gonococică sunt cele mai frecvente.

Tenosinovitele pot avea localizări variabile. Durerea și limitarea mișcărilor, manifestările clinice principale au particularități în funcție de localizarea leziunilor.

Tenosinovita stenoizantă a *abductor pollicis longus* și *extensor pollicis brevis* la nivelul stiloidei radiale se cunoaște sub numele de boala De Quervain. Se manifestă prin durere intensă în regiunea stiloidei radiale și

scăderea forței musculare. La manevra de deviere ulnară a mâinii cu policele reflectat în palmă durerea este foarte intensă (cu dificultatea de a ține obiecte în mână).

Imobilizarea în atele și corticoterapia locală sunt modalitățile terapeutice cele mai folosite; rareori se pune problema tratamentului chirurgical.

## ENTEZITA

Entezita este inflamația entezei, adică a locului unde ligamentele și tendoanele se inseră pe os. Entezita constituie caracteristica principală a grupului de reumatisme inflamatoare numite spondilartrite seronegative. În aceste cazuri entezitele sunt localizate de predilecție la nivelul articulațiilor sacroiliace, călcâiului și coloanei vertebrale. Constituirea lor este corelată cu apartenența la antigenul de histocompatibilitate HLA-B27.

**Clinic** se manifestă prin dureri de intensitate diferită, cu localizare variabilă. Talalgia (dureri la nivelul inserției calcaneene a tendonului lui Ahile) este o formă specifică de entezită care apare în cursul spondilitei anchilozante, uneori precedând afectarea axială și permițând un diagnostic precoce al bolii.

**Radiologic** se poate evidenția o reacție a periostului sau calcificări tendinoase.

**Tratamentul** constă în antiinflamatoare nesteroidiene de tipul indometacinului, fenilbutazonei, naproxenului.

## FIBROMIALGIA

Fibromialgia (fibrozita sau fibromiozita) este o afecțiune reumatică nearticulară caracterizată prin durere cronică difuză, sensibilitate și redoare a mușchilor, dureri la nivelul zonelor de inserție tendinoasă și a părților moi adiacente.

Ca suferință primară este considerată a fi cea mai frecventă afecțiune întâlnită de reumatolog.

Fibromialgia poate apărea în asociere cu alte boli reumatice: la 25% din bolnavii cu poliartrita reumatoidă; la 30% din bolnavii cu LES și la 50% din bolnavii cu sindrom Sjögren. Astfel de suferințe pot fi întâlnite și în boli în a căror etiologie sunt incluși factori de stres: colita ulcerosă, colonul iritabil, migrena, hipertensiunea arterială etc.

*Fibromialgia* se prezintă sub două forme: *generalizată* și *localizată* (sindrom miofascial).

Din punctul de vedere **clinic** durerea și redoarea au distribuție generalizată în țesuturile profunde, sunt agravate de oboseală, tensiune psihică, efort excesiv, imobilizare sau frig și se ameliorează la căldură, după masaj, activitate ușoară. În vacanțe se înregistrează atenuări semnificative ale suferințelor.

Durerea este de regulă difuză dar poate predomina în regiunea cervicală, a toracelui superior, lombară, la nivelul umerilor, șoldurilor, genunchilor, a coatelor și mâinilor.

Fibromialgia apare de obicei în plină stare de sănătate, mai frecvent la femei, la persoanele cu probleme psihologice, depresive, anxioase. 20% din pacienții cu fibromialgie au depresii majore și la aproape 50% se notează episoade depresive în antecedente.

Prin definiție toți pacienții cu fibromialgie relatează durere musculoscheletală difuză și multiple puncte sensibile la palpare. Cei mai mulți pacienți acuză simptome tipice: oboseală, redoare musculară, tulburări ale somnului (cu intensificarea durerii și a redorii la trezire), durere după efort. Un procent mai mic au simptome asociate cum sunt: scăderea memoriei, cefalee, fenomen Raynaud, vertij, retenție de lichide, gambe neliniștite, parestezii, iritația vezicii urinare.

La examenul obiectiv se constată că mișcările active sunt ample, dar acestea sunt însoțite de grimase ale feței; la mișcările pasive se remarcă o rezistență plastică variabilă care poate fi învinsă prin persuasiune.

Examinatorul poate decela multiple puncte sensibile (*trigger points*). S-au descris peste 50 de astfel de puncte a căror palpare produce durere instantanee, pe o arie extinsă și crisparea bruscă a subiectului examinat. Aceste puncte sunt situate în țesuturi diferite: mușchi, os, țesut fibros, grăsime subcutanată.

Colegiul American de Reumatologie a propus, în 1990, pentru stabilirea diagnosticului de fibromialgie identificarea prin presiune tegumentară a 9 puncte pereche de maximă sensibilitate:

- inserția mușchilor nucali pe occiput
- spațiile intervertebrale C5-C6-C7
- marginea superioară a mușchiului trapez (în porțiunea mijlocie)
- inserțiile musculare pe marginea superioară a scapulei
- al doilea spațiu intercostal la 3 cm lateral de stern
- epicondilul lateral al cotului
- cadranul supero-extern al mușchilor fesieri
- marele trohanter
- grosimea medială a genunchiului

Existența a 11 (din cele 9 perechi) sau mai multe puncte sensibile, asociată cu un istoric de durere difuză musculoscheletală reprezintă elementele caracteristice ale sindromului fibromialgic.

**Fiziopatologie.** În patologia fibromialgiei sunt implicate 4 categorii de elemente: 1. factori locali; 2. fenomene reflexe asociate cu durerea musculoscheletală cronică profundă; 3. factori psihogeni; 4. tulburări de somn.

Durerea cronică și stresul asociat conduc, în timp, la modificări ce afectează psihicul, sistemul neuroendocrin, semnul și comportamentul bolnavilor.

Investigațiile multiple, efectuate pe biopsii musculare, EMG, analizele enzimatice, spectroscopia în RMN, nu relevă existența unui defect global al musculaturii scheletice.

Biopsia din mușchiul trapez la bolnavii cu fibromialgie evidențiază modificări cantitative ale fosfaților înalt macroenergetici (nivele crescute). S-a emis ipoteza în microleziunile focale musculare apar ca rezultat al dezorganizării fluxului capilar și al eliberării consecutive a moleculelor algezice (substanța P, bradikina, ionii de potasiu, prostaglandine) care sensibilizează nociceptorii periferici (terminațiile nervoase libere) la stimuli care anterior au fost inocui.

Bolnavii cu fibromialgie descriu tipic un debut întârziat al durerii musculare după efortul fizic. Ca atare s-a formulat ipoteza ca microleziunile focale ar putea fi rezultatul microtraumelor musculare produse în cursul eforturilor fizice.

Studiile EMG au arătat că mușchii bolnavilor cu fibromialgie supuși unor eforturi musculare repetate manifestă activitate EMG crescută în timpul perioadei de relaxare, când în mod normal nu există activitate electromiografică.

Pacienții cu fibromialgie severă au un prag redus al durerii (alodinie), răspunsuri crescute la stimuli dureroși (hiperalgie) și persistența durerii după stimularea nociceptorilor. Se consideră că scăderea nivelului serotoninei în SNC are un rol determinant în apariția acestor fenomene.

Experimentele pe animale au demonstrat că durerea patologică apare ca rezultat al modificărilor celulare și moleculare care se soldează cu creșterea ratei transcripției genelor codificatoare ale neurotransmițătorilor algezici. Nivelul crescut al substanței P în LCR al pacienților cu fibromialgie poate fi un exemplu al producției crescute de neurotransmițători.

Studiile EEG au evidențiat la pacienții cu fibromialgie anomalii ale somnului nonREM (*non-rapid eye-movements*) traduse prin apariția undelor normale gamma. La 50% dintre pacienți durata semnelor REM este redusă (scăderea perioadei somnului REM compromite memoria de scurtă durată la voluntarii sănătoși).

**Diagnosticul pozitiv.** Se bazează pe existența durerilor abarticulare cu modificări minime ale părților moi.

Pentru susținerea diagnosticului pozitiv au fost propuse 5 criterii:

1. Durere generalizată cu durata de peste 3 luni
2. Prezența a cel puțin 11 puncte sensibile la palpare digitală cu o forță de cel puțin 4 kg
3. Sensibilitatea pliului cutanat în regiunea scapulară superioară
4. Tulburări ale somnului, cu oboseală matinală și redoare
5. Valori normale ale constantelor sanguine (hemograma, VSH, proteine serice, enzime de origine musculară) și teste imunologice normale

**Diagnosticul diferențial** se face excluzând sindroamele și bolile reumatice definite, bolile metabolice, infecțioase, afecțiunile neurologice.

**Tratament.** Ameliorarea simptomelor se poate obține prin mai multe mijloace. De importanță majoră este câștigarea încrederii bolnavului și asigurarea acestuia că suferința sa este una benignă.

Durerea musculoscheletală și oboseala cronică sunt puternic condiționate de inactivitate. Toți pacienții cu fibromialgie trebuie să efectueze un program zilnic de gimnastică medicală, elongații musculare, eventual gimnastică aerobică de 3-4 ori/săpt. (cu durata de max. 30 min/ședință). Exercițiile fizice trebuie să facă parte din modul de viață al pacientului. Un asemenea program poate ameliora semnificativ simptomatologia dureroasă în 3-6 luni.

Utile sunt și aplicațiile locale de căldură, precum și masajul ușor.

Pentru favorizarea somnului se prescriu antidepresive triciclice în doză unică seara la culcare (Amitriptilina 10-25 mg). Pacienții care nu tolerează antidepresivele triciclice pot beneficia de benzodiazepine: alprazolam, diazepam.

Levodopa, carbidopa sau clonazepam pot fi administrate pacienților cu sindromul gambelor neliniștite sau cu mioclonus nocturn.

Pot fi utile AINS și infiltrații cu xilina 1% 1-2 ml, singure sau asociate cu acetat de hidrocortizon 40 mg efectuate în punctele dureroase.

**Evoluția** este în general favorabilă, fără complicații, iar prognosticul este de asemenea favorabil. 25% dintre bolnavii cărora li se administrează un tratament adecvat se vindecă sau se ameliorează în câteva săptămâni. Peste 50% dintre bolnavi se recuperează în 6-12 luni. Condițiile socio-economice și profesionale defavorabile pot prelungi sau permanentiza suferințele.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- KELLEY W.N., HARRIS JR. E.D., RUDDY S., SLEDGE C.B. – Textbook of Rheumatology, 1- W.B. Saunders Company, 1997.
- POPESCU D.E., IONESCU R. – Compendiu de reumatologie, Editura Tehnică, 1998.
- ȘUȚEANU ȘT., MOISE A. – În Gherasim L. (Red.) Medicina internă, vol. I, Editura Medicală, 1995.

## ALGONEURODISTROFIILE (Distrofiile simpatice reflexe)

Prof. dr. ȘT. ȘUȚEANU, dr. PÔMPILIA OANCEA, dr. B.M. JANTEȘ

Definiție .....	841	Explorare paraclinică .....	843
Epidemiologie .....	841	Diagnostic .....	844
Etiologie .....	842	Evoluție .....	845
Fiziopatologie .....	842	Tratament .....	845
Tablou clinic .....	843	Bibliografie selectivă .....	846

**Definiție.** Algoneurodistrofia (AND) este un sindrom dureros rezultat al perturbării localizate a microcirculației, datorită unei dereglări temporare a inervației neurovegetative în teritoriul corespunzător. Durerea este persistentă, difuză, la nivelul unei extremități și de obicei se asociază cu tulburări vasomotorii și trofice precum și cu limitarea mobilității, până la imobilizare totală.

Sindromul algoneurodistrofic este întâlnit sub mai multe denumiri: distrofie simpatică reflexă, cauzalgie, sindrom umăr-mână, algodistrofie, atrofie acută a osului, osteoporoză dureroasă posttraumatică, atrofie inflamatorie acută Südeck, osteoporoză tranzitorie etc. Toate aceste denumiri încearcă să definească diferite tablouri patologice caracterizate prin alterări asociate ale osului și părților moi, la baza cărora se găsește o tulburare funcțională neuro-circulatorie complexă.

În ultimul timp, acest sindrom este întâlnit și sub numele de sindrom dureros regional complex (CRPS) tip I.

**Epidemiologie.** Datorită nerecunoașterii unanime a unor criterii de diagnostic, nu există informații precise asupra incidenței și prevalenței acestei condiții patologice. Au fost raportate 2-4% cazuri dintre răniții din cel de al doilea război mondial, 1,5% cazuri la cei din războiul din Vietnam, 7-35% la cei ce au suferit o fractură Pouteau-Colles, 5-20% la cei cu ischemie miocardică și 12-20% la pacienții cu hemiplegie.

Toate categoriile de vârstă pot fi afectate, dar cele mai frecvente cazuri se întâlnesc la vârste cuprinse între 40-60 ani. La copii există o predominanță feminină, în timp ce la adulți repartitia pe sexe este aproximativ egală.

## ETIOLOGIE

Algoneurodistrofia este o *afecțiune în general secundară*, în strânsă legătură cu o suferință tisulară, declanșată de diverși factori (rareori o cauză unică) ce acționează pe un teren particular (fenotip Südeck), reprezentând subiecți anxioși cu labilitate psiho-emoțională, cu un răspuns la durere legat de un anumit substrat endocrin (hipotiroidie, climax etc.). La copil este incriminat conflictul parental cu hiperprotecție. Principalele grupe de cauze declanșante sunt: traumatismele, intervențiile chirurgicale, afecțiunile sistemului nervos, cauze regionale și cauze generale.

*Agresiunea tisulară fizică* reprezentată de traumatisme și intervenții chirurgicale pot declanșa algoneurodistrofia. Cele mai frecvente cauze sunt: entorsele, fracturile, traumatismele directe sau indirecte, aparatul gipsat, kineziterapia forțată.

*Afecțiunile sistemului nervos* incriminate în etiologie, sunt localizate atât la nivelul sistemului nervos central cât și periferic. Astfel, la nivelul sistemului nervos central cauzele pot fi tumori cerebrale, hemoragii sau intervenții chirurgicale. Dintre factorii etiologici localizați la nivelul sistemului nervos periferic sunt leziunile nervoase și mai ales zona Zoster.

Dintre cauzele regionale sunt de semnalat ca factori declanșatori ai algoneurodistrofiei membrului superior: *cardiopatia ischemică cronică*, infarctul miocardic, cancerul bronhopulmonar sau pleural.

Algoneurodistrofia membrului inferior poate fi determinată de tumori abdominale sau pelvine, sarcină, naștere.

Dintre *cauzele generale* amintim tratamentele cu barbiturice, tuberculostatice și terenul predispozant manifestat prin instabilitate neurovegetativă, hiperemotivitate și anxietate. În 1/4 din cazuri etiologia nu poate fi evidențiată.

## FIZIOPATOLOGIE

La nivelul zonei afectate se observă o vasodilatație capilară însoțită de încetinirea fluxului sanguin și stază capilară care determină edem tisular. Aceste modificări sunt explicate prin *tulburări în reglarea microcirculației*, care este dependentă de sistemul nervos vegetativ simpatic. Stimularea excesivă și prelungită a simpaticului este urmată de vasoconstricție intensă și durabilă care determină o hiperplazie progresivă, importantă, a musculaturii arteriolare, încetinește circulația capilară, realizează stază urmată de desaturarea tisulară în oxigen. Vasodilatația capilară se asociază cu o permeabilitate capilară anormală care ar putea fi explicată prin creșterea presiunii parțiale a  $\text{CO}_2$  și a ionilor de K în țesuturi. În plus scăderea pH și creșterea ionilor de K este cauză de durere, care le rândul ei poate să reprezinte un stimul pentru sistemul nervos simpatic, realizând un cerc vicios.

*Morfopatologie.* La nivelul sinovialei se evidențiază *edem și intensă hipervascularizație arteriocapilară*. După două-trei luni de evoluție apare



hiperplazia musculară a peretelui arteriolelor, care este caracteristică algoneurodistrofiei. Infiltratul inflamator în cele mai multe cazuri lipsește. Studiul țesutului osos în primele săptămâni de evoluție evidențiază o *activitate de regenerare osoasă discretă*, o importantă vasodilatație a capilarelor și sinusurilor venoase, îngroșarea peretelui arteriolar și dispariția măduvei osoase. În evoluție se observă o creștere netă a semnelor de remaniere osoasă, demonstrată prin osteoclaste numeroase, osteoblaste active și o neoosteogeneză importantă.

## TABLOU CLINIC

Sunt cunoscute trei stadii (faze) ale sindromului: în *faza inițială* (stadiul I), numită „*pseudoinflamatorie*“, tabloul clinic este dominat de durere, instalată brusc sau progresiv la nivelul articulației afectate, cu exacerbări la mobilizare sau spontan în cursul nopții (durere mecanică, inflamatorie sau cu caracter mixt). Durerea este localizată, este intensă și durabilă, în special periarticular, senzația dureroasă are caracter de arsură.

Regiunea afectată este variabil edemațiată, are tegumentele hiperemice și mai calde. Tulburările vasomotorii locale sunt evidente, mai ales sub forma hipersudorației. Mișcările în articulațiile vecine au o amplitudine redusă, în special din cauza durerii și contracturii reflexe.

Regiunile cel mai frecvent afectate sunt mâna, pumnul, umărul, picioarele și genunchiul. Se pot întâlni însă forme plurifocale, cu interesarea simultană a două sau mai multe regiuni, ca de ex. sindromul umăr-mână uni- sau bilateral, sindromul umăr-mână bilateral asociat cu afectarea celor doi genunchi.

*Stadiul II* poate dura 3-6 luni și se intrică inițial cu primul. Se manifestă prin atrofia țesutului subcutanat, atrofie musculară, îngroșarea capsulei articulare, deformarea în flexie a falangelor precum și indurarea pielii (aspect asemănător cu sclerodermia). În acest stadiu există un grad marcat de osteopenie.

*Stadiul III* este caracterizat prin modificări trofice și retracție tegumentară precum și modificări radiologice evidente (demineralizare severă). Aspectul clinic poate varia în funcție de sediul leziunilor. Redoarea articulară secundară retracției capsulo-ligamentare este evidentă la nivelul mâinii și poate fi responsabilă, în formele severe, de instalarea „mâinii în gheară“. Uneori se adaugă distrofia unghiilor, hipertricoză sau alopecie localizată.

În acest stadiu, durerea spontană poate să dispară sau să devină minimă, nefiind provocată de mișcările articulare cu amplitudine maximă. La nivelul umărului, aspectul clinic este cel de capsulită retractilă responsabilă de așa-numitul „umăr înghețat“ (*frozen shoulder*).

## EXPLORARE PARACLINICĂ

**Radiografia standard.** Modificările tipice radiografice apar după câteva săptămâni sau luni și constituie un important dar nespecific argument în

favoarea diagnosticului. În majoritatea cazurilor la copii, aspectul radiografic este normal. La adult se constată o demineralizare osoasă a regiunii afectate; demineralizarea este inițial omogenă dar ulterior (stadiul III) ea devine neomogen („pătat”) caracteristic sindromului. Pentru ca demineralizarea incipientă să fie corect identificată, trebuie ca radiografia să fie efectuată la ambele articulații simetrice pentru a se putea face comparația.

**Scintigrama osoasă** evidențiază precoce hiperfixare intensă. Aceasta nu este specifică și traduce intensitatea remanierii osoase, dar coroborată cu datele clinice poate reprezenta un argument pentru diagnostic. Hiperfixarea osoasă durează câteva luni (8-18), apoi descrește progresiv. Scintigrama osoasă este utilă pentru diagnosticul precoce, dar și pentru aprecierea evoluției și eficacității tratamentului.

**Sindromul biologic inflamator** este absent. În cazurile atipice se pot completa investigațiile.

**Examenul lichidului articular** nu arată aspect inflamator.

**Biopsia sinovială** evidențiază modificări nespecifice (hipervascularizație cu integritatea peretelui vascular, uneori cu aspect pseudoangiomatos, absența infiltratului celular inflamator și prezența fibrozei în straturile sinoviale profunde).

**Rezonanța magnetică nucleară** are valoare în stadiile precoce, în primele săptămâni de boală.

**Densitometria osoasă** permite aprecierea gradului de pierdere osoasă.

**Tomodensitometria** arată precoce îngroșarea sinovialei, prezența, rareori, a epansamentului articular, rarefacție osoasă.

Importanța tulburărilor vasomotoare în algodistrofie justifică *explorarea vasculară*. Dintre acestea capilaroscopia periungheală permite studierea microcirculației. Termografia înregistrează modificările temperaturii cutanate în suprafață și intensitate.

## DIAGNOSTIC

**Diagnosticul pozitiv.** În faza „caldă” pseudoinflamatorie diagnosticul se pune pe hipertermie locală, hiperemie, tumefierea și impotența funcțională (determinată de durere accentuată), absența sindromului biologic inflamator, hiperfixație scintigrafică precoce, urmată de imagine radiologică de osteoporoză localizată.

A doua fază „rece” se caracterizează prin tulburări de troficitate tisulară și scleroză care se instalează progresiv.

**Diagnosticul diferențial.** În formele atipice, algoneurodistrofia poate fi confundată cu artritele infecțioase, inflamatorii sau microcristaline, fracturile de stres sau osteonecrozele (formele unifocale), sclerodermia, boala Dupuytren (stadiile avansate), edemul limfatic, flebotromboza, ischemia arterială, reacțiile inflamatorii perilezionale (fracturi), infecții ale tendoanelor și fasciilor.

## EVOLUȚIE

De obicei este favorabilă către vindecare, prin regresia completă a tulburărilor trofice. Vindecarea apare de regulă în localizarea la umăr, șold și genunchi. Pot persista sechele trofice, mai ales în localizările distale la nivelul piciorului, pumnului și mâinii, motiv pentru care este bine ca tratamentul să fie cât mai precoce pentru a împiedica constituirea lor. Durata evoluției este variabilă după localizare, mai scurtă pentru șold și mai lungă pentru picior și mână. Durata evoluției depinde de etiologie, de intensitatea tulburărilor și este de regulă de ordinul lunilor.

## TRATAMENT

**Tratamentul preventiv.** *Tratamentul cardiopatiei ischemice* și în special al infarctului miocardic acut reduce incidența algoneurodistrofiilor mâinii și umerilor de etiologie cardiovasculară.

*Evitarea tratamentului cu barbiturice*, mai ales la persoanele care fac tratament cu tuberculostatice, determină reducerea algoneurodistrofiilor.

O atenție deosebită trebuie acordată cauzelor ortopedice ale algoneurodistrofiilor. Astfel, aparatul gipsat nu trebuie să fie prea strâns și este necesar să mențină articulația în poziție funcțională.

*Kinezioterapia* trebuie să fie precoce dar blândă și întotdeauna până la pragul durerii.

**Tratamentul curativ.** Obiectivele urmărite sunt: controlul durerii, reducerea stazei vasculare, prevenirea instalării contracturii musculare și retracției capsulei, reducerea anxietății și depresiei pacientului.

*Infiltrația cu procaină a simpaticului* a fost preconizată de Leriche și se realizează la nivelul ganglionului stelat pentru algoneurodistrofia membrului superior. Infiltrația simpaticului lombar pentru algoneurodistrofia membrului inferior este mai dificil de realizat. Infiltrația se poate repeta de 2-3 ori pe săptămână timp de 2-3 săptămâni.

Xilina asociată cu un vasodilatator se poate injecta intraarterial la nivelul arterei femurale, lent în 2-3 minute, repetată de 2-3 ori pe săptămână.

*Vasodilatatoarele* pot fi administrate și *per os*. Griseofulvina poate fi utilizată pentru efectul ei vasodilatator pe mica circulație și pentru rolul protector în prevenirea tulburărilor trofice. Se prescrie în doză de 1,5-3 g/zi, 4-8 săptămâni. Betablocaantele realizează simpatectomie chimică; se utilizează cu precădere propranololul.

*Corticoterapia generală* cu prednison, în doze de 20-60 mg/zi, poate fi utilizată pentru efectul benefic pe edem și durere. Există însă riscul unei osteonecroze aseptice, ceea ce impune reținere în administrarea acestui tratament.

*Corticoterapia locală* în injecții intraarticulare dă rezultate foarte bune când algoneurodistrofia se prezintă ca o artrită la nivelul genunchilor, gleznelor și mai ales ca o capsulită retractilă a umărului.

*Calcitonina* este tratamentul de elecție al algoneurodistrofiei indiferent de forma etiologică. Ea realizează o ameliorare rapidă încă din prima săptămână de administrare, scade rapid fenomenele pseudoinflamatoare locale și are efect analgezic și antiosteoclastic.

Calcitonina se administrează subcutanat pentru a prelungi timpul de absorbție tisulară, 100 u.i. la 2 zile, timp de 4 săptămâni.

*Bifosfonații* au fost de asemenea folosiți cu rezultate promițătoare.

*Kineziterapia* este utilă cu mențiunea că nu trebuie să fie prea energetică. Ridicarea membrului inferior pentru drenaj vascular este des folosită. Băile calde alternate cu cele reci au efect benefic pe circulația periferică. *Balneoterapia* are efect favorabil. Este necesară colaborarea cu medicii ortopezi în scopul prevenirii anchilozelor în poziții vicioase.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- JANTEȘ B.M., ȘUȚEANU Ș.T. – Rev. Reumatol., 3 (1-2), 1995.  
KELLY W.N., HARRIS E.D., RUDDY S., SLEDGE C.B. – Textbook of rheumatology, Fifth ed., Saunders, Philadelphia, 1997.  
KLIPPEL J.H., DIEPPE P.A. – Rheumatology 2-nd ed. Mosby Int., London, 1998.  
POPESCU E., IONESCU R. – Compendiu de reumatologie, Ed. Tehnică; 1997.  
ȘUȚEANU Ș.T. – Clinica și tratamentul bolilor reumatice, Ed. Medicală, București, 1983.